



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2018

Benign and malignant primary brain tumours in the Swiss population (2010-2014)

Lorez, Matthias ; Nanieva, Regina ; Arndt, Volker ; Rohrmann, Sabine

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-162149>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Lorez, Matthias; Nanieva, Regina; Arndt, Volker; Rohrmann, Sabine (2018). Benign and malignant primary brain tumours in the Swiss population (2010-2014). Schweizer Krebs-Bulletin = Bulletin Suisse du Cancer, 38(2):188-196.

Juni 2018

02

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 38

SCHWEIZER KREBSBULLETIN BULLETIN SUISSE DU CANCER

Onkozentrum Fribourg
S. 172-176

Schwerpunkt:
ZNS-Tumoren

Obituary

- 107 James F. Holland (May 25, 1925 – March 22, 2018)
F. Cavalli

Editorial

- 109-110 Neuro-Oncology – Expertise at the Crossroads of Disciplines
R. Stupp

Pressespiegel

- 113-122 Cancer in the media

Krebs-Politik beleuchtet

- 124-125 Die Schweiz braucht bezahlbare Krebsmedikamente – heute und in Zukunft
F. Lenz

Nationale Strategie gegen Krebs

- 126-127 Dank Apps und Webseiten besser mit der Krebserkrankung umgehen
A. Uster

Ein kontroverses Thema: ASZT beim Multiplen Myelom – sofort oder im Rezidiv?

- 128-130 Autologe Transplantation beim Multiplen Myelom – Der frühe Vogel fängt den Wurm
B. Gerber
- 131-133 Die autologe Transplantation in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms – ein alternatives Konzept?
P. Samaras

Schwerpunktthema: ZNS-Tumoren

- 135-137 Contribution of molecular profiling in the management of primary brain tumors
P. Roth, M. Weller
- 138-141 Primary Central Nervous System Lymphoma
T. Calimeri, A.J.M. Ferreri
- 142-146 Genetically Engineered T Cells for Glioblastoma
D. Migliorini, D. O'Rourke, C.H. June, A.D. Posey Jr.
- 147-152 Requiem for Whole Brain Radiotherapy of brain metastases. Is it time for it?
G.A. Pesce, D.G. Bosetti, I. Maddalena, I. Donegani, S. Cima, F. Martucci, C.N. Azinwi, M.C. Valli, A. Ricchetti
- 153-155 Pediatric primary CNS tumors – a quick update
K. Scheinman
- 156-159 Die Bedeutung der Protonentherapie bei der Behandlung kindlicher Hirntumore
B. Bachtiary, M. Walser, D.C. Weber
- 160-161 Psychoonkologie im Hirntumorzentrum, ein Beispiel
A. Waldmeier

Spezialartikel

- 164-167 DNA methylation profiling – ein neues Tool der molekularen Tumordiagnostik
J. Hench, S. Frank
- 168-170 Managing losses in life and in illness
J. Zabavi

Swiss Cancer Center: Onkozentrum Fribourg

- 172-176 Das onkologische Zentrum des Freiburger Spitals HFR in Zusammenarbeit mit dem Daler-Spital
M. Küng, A. Allal, J. Bouquet de la Jolivière, B. Cantin, A. Ebner, B. Egger, J. Eigenmann, C. Hänni, F.J.W. Lang, E. Levrat, M.-R. Mélanjolo, L. Rosset, N. Szüts, D.C. Betticher

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

- 178 SAKK 17/16 – Lurbinectedin bei progredientem Pleuramesotheliom
S. Probst
- 179 SAKK 08/15 PROMET – Metformin kombiniert mit Strahlentherapie bei Prostatakrebs
S. Probst
- 180 Orphan Malignancies Seminar 2018

KFS Krebsforschung Schweiz

- 181 Call for applications: Health Services Research in Oncology and Cancer Care

KLS Krebsliga Schweiz

- 161 Formation en Psycho-oncologie (CAS)
- 182 Eingabe von Forschungs- und Stipendengesuchen
Dépôt des demandes de subsides et de bourses
- 183 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe

- 184-187 Three case reports on organ preserving surgery and brachytherapy in children with genitourinary rhabdomyosarcomas
C. Reimann, P. Szavay, K. Hartmann, B. Eisenreich, L. Rosenblatt, F.H. Schilling

NICER National Institute for Epidemiology and Registration

- 188-196 Benign and Malignant Primary Brain Tumours in the Swiss Population (2010-2014)
M. Lorez, R. Nanieva, V. Arndt, S. Robrmann, and the NICER Working Group

OPS Onkologiepflege Schweiz

- 197 2018 Bildungsangebote + Netzwerke – Formations continues
- 198-199 Mit Inspiration und Zuversicht in die Zukunft – Onkologiepflege Kongress 2018
E. Ebnöther

healthbook.ch**The independent online medical journal and source of medical information**

- 200-203 healthbook – the Swiss Online Medical Resource and Discussion Platform for Your Cases and Publications
S. Holm, K. Belzar, T. Reynolds, E. Heitlinger

Cooperative Groups

- 204 European Thoracic Oncology Platform (ETOP)
H. Roschitzki-Voser
- 205 IBCSG Annual Meeting 2018
H. Roschitzki-Voser
- 206-208 Highlights from the 21st Annual Meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) (March 16-17, 2018 – Stresa, Italy)
F. Hitz, U. Novak

Der seltene Fall

- 210-214 Paraneoplastic hypercortisolism in a patient with advanced prostate cancer
M. Witek, S. Schmid, S. Bilz, M. Ernst, W. Jochum, C. Rothermundt, S. Gillissen, A. Omlin

Autorenhinweise**Agenda****Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 3/2018: Radioonkologie**

Eingabetermine 2018/2019 → Nr. 3/2018: 9. Juli – Nr. 4/2018: 10. September – Nr. 1/2019: 14. Januar – Nr. 2/2019: 8. April
Erscheinungsdaten 2018/2019 → Nr. 3/2018: Ende September – Nr. 4/2018: Ende November – Nr. 1/2019: Ende März – Nr. 2/2019: Ende Juni



CERTIFICATE OF COMPETENCE IN LYMPHOMA

FOURTH COHORT 2019-20

The European School of Oncology in co-operation with Ulm University offers a structured Certificate of Competence in Lymphoma Programme, an academically recognised curriculum of studies, which was developed with the contribution of internationally recognised physicians and scientists in the field of haemato-oncology.

CHAIRS

J.O. Armitage, US - F. Cavalli, CH - M. Hoechstetter, DE
S. Stilgenbauer, DE

PROGRAMME

The Programme, which is offered on a part-time basis using blended-learning modules and seminars, is divided in **three attendance seminars** (in Germany and Switzerland) and **four e-learning modules**.

Over the duration of **14 months** the Programme provides a total of 405 hours of comprehensive learning, accordingly reported with a workload of 14 European Credit Transfer and Accumulation System Points (ECTS) by Ulm University.

ELIGIBILITY

The Programme is designed for **oncologists** and **haematologists** (medical oncology, haematology, internal medicine, radiation oncology, pathology), but it is equally accessible to **graduates in natural sciences** who are engaged in the field of oncology, especially in the field of lymphoma.

ADMISSION AND DEADLINES

Admission to the Certificate of Competence in Lymphoma Programme is by competitive application only and the selection is based on the eligibility criteria and the selection procedure.

Attendance is limited to **20 participants** per cohort.

Applications for the fourth edition will open in mid-May 2018 and submission is required by the deadline of **14 September 2018**.

CERTIFICATE

Upon successful completion of the Programme, participants will obtain an **academic certificate** issued by the European School of Oncology and Ulm University assigning **14 ECTS** and a diploma supplement by Ulm University.

CERTIFICATE OF COMPETENCE IN BREAST CANCER

THIRD COHORT 2019-20

The European School of Oncology in co-operation with Ulm University offers a structured Certificate of Competence in Breast Cancer Programme, an academically recognised curriculum of studies, which was developed with the contribution of internationally recognised physicians and scientists in the field of breast cancer.

CHAIRS

F. Cardoso, PT - J. Huober, DE - W. Janni, DE - O. Pagani, CH - F.A. Peccatori, IT
E.P. Winer, US

PROGRAMME

The Programme, which is offered on a part-time basis using blended-learning modules and seminars, is divided in **three attendance seminars** (in Austria, Portugal and Germany) and **five e-learning modules**.

Over the duration of **13 months** the Programme provides a total of 381 hours of comprehensive learning, accordingly reported with a workload of 13 European Credit Transfer and Accumulation System Points (ECTS) by Ulm University.

ELIGIBILITY

The Programme is designed for **physicians with experience in the field of breast cancer** (medical oncology, radiation oncology, gynaecology, senology, pathology), but it is equally accessible to graduates in **natural sciences** who are engaged in the field of breast cancer.

ADMISSION AND DEADLINES

Admission to the Certificate of Competence in Breast Cancer Programme is by competitive application only and the selection is based on eligibility criteria and the selection procedure.

Attendance is limited to **20 participants** per cohort. Applications for the third edition will open in mid-May 2018 and submission is required by the deadline of **14 September 2018**.

CERTIFICATE

Upon successful completion of the Programme, participants will obtain an **academic certificate** issued by the European School of Oncology and Ulm University assigning **13 ECTS** and a diploma supplement by Ulm University.

James F. Holland

(May 25, 1925 – March 22, 2018)

The giants who have founded and developed oncology in the 1950s and 1960s of last century are disappearing, one after the other.

On March 22, Jim Holland died age 92. For oncologists like myself, who had the luck to participate in some of the meetings of the cooperative group CALGB which Jim chaired for almost 30 years, will always remember him not only as an absolute charismatic, but a really dominating personality. It was basically impossible to achieve decisions in CALGB against his wishes.

He has therefore not only been, like Vincent De Vita defined him, «one of the founding fathers of cancer chemotherapy», but a real giant. Young oncologists today are probably no longer used to be confronted with this kind of personalities, which in the past were really dominating the field.

In 1953, while Holland was a researcher at the National Cancer Institute (NCI), he designed a clinical trial for the treatment of acute leukemia. The study examined the combined use of two chemotherapy drugs, methotrexate and mercaptopurine. The trial was still in progress the next year when Holland moved to the Roswell Park Cancer Institute (RPCI). When the NCI's new chief of oncology, Gordon Zubrod, agreed to continue the trial, it became the first multicenter study of acute leukemia. Holland conducted further leukemia research with physicians from the NCI and the Children's Hospital of Buffalo. That research group received government funding for the study of chemotherapy. It became known as Acute Leukemia Group B (and later Cancer and Leukemia Group B).

Holland became a close associate of oncologist Emil «Tom» Frei. From the 1950s to the 1980s, either Holland or Frei chaired the CALGB. *Holland-Frei Cancer Medicine* became an influential oncology reference book; nine editions have been published.

While he worked at RPCI, Holland met his wife, Jimmie C. Holland; she became a psychiatrist at Memorial Sloan-Kettering



Source: YouTube

Cancer Center. Jimmie Holland is considered the founder of modern psycho-oncology. What an extraordinary couple! I had the luck of meeting them in different occasions and was always astonished by their achievements but also by the warmth of their approach to friends.

Two interesting aspects of the professional life of Jim Holland are generally forgotten: When he left RPCI he spent several months conducting cancer research in the Soviet Union. He joined then the faculty at Mount Sinai in 1973 where he worked until recently.

Jim Holland was one of the founders, if not probably the driving force, behind the creation of AORTIC, the oncology society of Africa. Jim has always been a strong believer in democracy and intensively fought against Apartheid in South Africa; therefore his idea of creating AORTIC.

Really an extraordinary man!

Franco Cavalli

Neuro-Oncology - Expertise at the Crossroads of Disciplines

Until not that long ago, neuro-oncology was treated like a stepchild to both oncology and neurology (until 1999 there was not even a separate CNS session at ASCO, brain tumors were included under «head and neck cancer including CNS malignancies» sic!). Little was there to offer to patients suffering from tumors in the brain. Brain metastases were considered a particularly bad prognostic indicator, not warranting much systemic therapy. Hypofractionated whole brain radiotherapy was prescribed to allow for some symptom palliation. Steroids and antiepileptics were (and are) generously prescribed without attention to dose, duration and long-term toxicity. Attention to supportive care is at least as important than the antitumor therapy itself. Since, substantial progress has been made in the understanding of the biology and genesis of primary brain tumors, and in delivery of adequate and state of the art care for patients affected with cancer of the nervous system. Neuro-oncology is exemplary in demonstrating how systematic and integrated research from the bench to the bedside, and from the bedside to the bench, with large collaborative clinical trials, central tumor depositories and modern molecular techniques translates into meaningful improvements in patients' lives.

Molecular neuropathology has changed the way we classify and treat patients with primary brain tumors. Classifications of glioma or medulloblastoma are based on genetic profiles and markers. *MGMT* gene promoter methylation has been identified as a strong predictive marker to determine efficacy of alkylating agent chemotherapy. Molecular pathology allows to prognosticate individual tumors prognosis, and for patients with a predicted more favorable disease course, more careful treatment approach aiming at minimizing late toxicity is needed. Whole brain radiotherapy has been replaced by focal and stereotactic and if needed repeated radiotherapy even in patients with multiple brain metastases.

While primary brain tumors are rare and account for <2% of adult cancers, tumors of the brain and central nervous system are among the most frequent pediatric tumors. In a developing brain, particular attention is required to optimizing efficacy while minimizing long-term effect of therapy.

Novel treatment modalities have been established over the last decade and innovative approaches are being investigated. Drug delivery through the blood-brain barrier is an impediment to the pharmacological treatment of brain tumors, thus temozolomide had been specifically designed to distribute into the brain. Many agents have failed in definitive trials, in part due to the limited or insufficient brain penetration. Many (but by far not all) of the newer targeted small molecules have efficacy also against brain metastases. EGFR-mutated lung cancer patients treated with third generation TKIs have a substantially decreased incidence of brain metastases. Tumor treating fields, a novel treatment modality exposing dividing cancer cells to electrical fields has demonstrated to prolong lives of glioblastoma patients.

Efficacy of checkpoint inhibition has also been reported in brain metastases, challenging a long-standing dogma that the brain is an immune-privileged organ not accessible to immune cells. Still, the microenvironment of primary brain tumors is strongly immunosuppressive. Engineered CAR-T cell therapies hold promise in CNS lymphoma and in glioma. Despite some initial encouraging reports, this technology and approach requires further understanding of mechanisms, and therapeutic refinement in order to have a long-lasting in brain tumors. The technology as reviewed here by Migliorini et al. shall soon be established within clinical trials in Geneva and Lausanne.

Proton-beam radiation is uniquely available in Switzerland at the PSI (see report by Bachtiary et al.), but other modern radiation technologies (e.g. Gamma-Knife, stereotactic radiosurgery) are available at major cancer centers. Space constraints did not allow to include reports on awake surgery, mapping, and other neurosurgical advances. A potentially practice changing randomized clinical trial coordinated by the colleagues from the Inselspital is investigating the value of repeat surgery in patients with recurrent glioblastoma.

Many of these topics are addressed in this issue of the Cancer Bulletin. This cross-section of recent advances and ongoing investigations in Switzerland or by investigators with ties to Switzerland illustrates how our small community can substantially contribute to a field. In these relatively rare diseases, coordination, collaboration and referrals are key in order to guarantee state-of-the-art therapy. Expertise in molecular diagnostics and neuropathology as well as a critical volume are needed for specialized care. The SAKK network by itself or in collaboration with the EORTC coordinates clinical trials and provides the required quality assurance and interaction. For patients, access to cutting-edge clinical trials and innovation is important. Expertise paired with compassion and care will provide the best possible treatment and quality of life.

Yours,



Roger Stupp

Professor of Medicine (Hematology/Oncology)
Neurology and Neurological Surgery
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Medical Director Malnati Brain Tumor Institute
Lurie Compr. Cancer Center, Northwestern Medicine
Chicago, Illinois / USA
roger.stupp@northwestern.edu

REDAKTION

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Sabina Briner
 Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, 6501 Bellinzona
 Tel. 091 811 82 30, Fax 091 811 80 56, Email: sabina.briner@sakk.ch

SAKK

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
 Verantwortlich: Sara Probst, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern
 Tel. 031 508 41 80, Fax 031 508 41 42, Email: sara.probst@sakk.ch

NICER

Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Épidémiologie et l'Enregistrement du Cancer
 Direktor: Dr. Rolf Heusser, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)
 c/o Universität Zürich, Hirschengraben 82, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, Email: contact@nicer.org

SPOG

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse
 Präsident: Prof. Dr. Roland Ammann, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Freiburgstrasse 4, 3010 Bern
 Tel. 031 632 21 11, Fax 031 632 95 07, Email: roland.ammann@insel.ch

KLS

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer
 Verantwortlich: Flavia Nicolai, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
 Tel. 031 389 94 13, Fax 031 389 91 62, Email: flavia.nicolai@krebssliga.ch

KFS

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer
 Verantwortlich: Dr. Ori Schipper, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern
 Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: ori.schipper@krebbsforschung.ch

ISREC

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung
 Responsable at interim: Prof. Dr. Douglas Hanahan, ISREC-EPFL, Batiment SV, Station 19, 1015 Lausanne
 Tel. 021 693 06 57, Fax 021 693 06 60, Email: dh@epfl.ch

SASRO

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology
 Responsable: PD Dr. Kathrin Zaugg, Inselspital, 3010 Bern
 Tel. 031 632 68 54, Email: Kathrin.Zaugg@insel.ch

OPS

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse
 Verantwortlich: Irène Bachmann-Mettler, Geschäftsstelle Onkologiepflege Schweiz, Hirstigstrasse 13, 8451 Kleinandelfingen
 Tel. 052 301 21 89, Fax 052 317 39 80, Email: info@onkologiepflege.ch, www.onkologiepflege.ch

SGPO

Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie
 Sekretariat SGPO, c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
 Tel. 031 389 91 30, Fax 031 389 91 60, Email: kontakt@psycho-onkologie.ch

SGMO

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / Société Suisse d'Oncologie Médicale
 Verantwortlich: Prof. Dr. med Markus Borner, SGMO, c/o Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, 8001 Zürich
 Tel. 043 266 99 17, Fax 043 266 99 18, Email: sgmo@promedicus.ch

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie
 Verantwortlich: Prof. Dr. Rupert Langer, Institut für Pathologie, Universität Bern, Murtenstrasse 31, 3010 Bern
 Tel. 031 632 32 47, Email: rupert.langer@pathology.unibe.ch

healthbook.ch

Dr. Ellen Heitlinger, the independent online medical journal and source of medical information.
 For physicians, researchers and healthcare professionals.
 healthbook.ch, Bahnhofstrasse 17, CH-6403 Küsnacht am Rigi
 Tel. 041 768 53 53, Fax 041 768 53 40, Email: ellen.heitlinger@healthbook.ch, www.healthbook.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

AbbVie AG
 Amgen Switzerland AG
 Astellas Pharma AG
 AstraZeneca AG
 Bayer (Schweiz) AG
 Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH
 Bristol-Myers Squibb SA
 Celgene GmbH
 Eli Lilly (Suisse) SA
 Genomic Health Intl' Sàrl
 Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Incyte Inc.
 IPSEN Pharma GmbH
 Janssen-Cilag AG
 Jazz Pharmaceuticals
 Lipomed AG
 Merck (Schweiz) AG
 MSD Merck-Sharp&Dhome-Chibert AG
 Mundipharma Medical Company
 Novartis Pharma (Schweiz) AG
 Pfizer AG
 PharmaMar S.A.

Pierre Fabre Pharma AG
 Roche Pharma (Schweiz) AG
 Sandoz Pharmaceuticals AG
 Sanofi-Aventis (Schweiz) AG
 Shire
 Takeda Pharma AG
 TESARO Bio GmbH
 Teva Pharma AG
 Vifor AG

Unnötige Behandlungen in Spitälern?

Kosten des Gesundheitswesens

Mehrere Schweizer Spitäler loten bei Abrechnungen die Grenzen des Erlaubten aus, bieten Patienten etwa unnötig mehrfach auf. Das Basler Uni- und das Kantonsspital Baselland verurteilen dies scharf.

Es sind haarsträubende Tricks zur Gewinnmaximierung, die in Schweizer Spitälern offenkundig und gäbe sind: Patienten werden an mehreren Terminen einzelnen Behandlungen unterzogen, anstatt alles in einem zu erledigen. Es wird extra noch ein neues MRI gemacht, anstatt sich die Unterlagen einer bereits andernorts durchgeführten Kernspintomografie zu beschaffen. Da bei gewissen Eingriffen ein stationärer Aufenthalt lukrativer ist, wird er über 24 Stunden hinausgezögert, obwohl es auch ambulant ginge. Die Abrechnung eines einzelnen ambulanten Eingriffes wird in zwei Einzelschritte aufgeteilt. Eine auf 20 Minuten limitierte Konsultation wird öfter als nötig auf 30 Minuten ausgedehnt und ein «erhöhter Behandlungsbedarf» geltend gemacht.

Auch Nordwestschweizer Spital?

Besonders seit der Bundesrat per 1. Januar 2018 den ambulanten Abrechnungstarif Tarmed für mehrere Leistungen reduziert hat, um die Gesundheitskosten zu dämpfen, suchen Spitäler Wege, um trotzdem nicht weniger zu verdienen. Dabei bewegen sie sich zwar im Legalen, loten aber die Grenzen des Vertretbaren aus. Dies zeigte eine nationale Recherche des Schweizer Radios SRF vergangene Woche. Der Sender sprach mit Chefsärzten, etwa aus der Hirsländli-Klinik oder dem Stadtspital Waid in Zürich, aber auch dem Kantonsspital Luzern. Sie standen offen zu den Trickereien.

Nicht beim Namen genannt wurde im Artikel dagegen ein «Nordwestschweizer Kantonsspital», in dem die Spitalleitung in einem internen Schreiben Vorgaben macht, um wie viele Orthopädie-Fälle sich die Abteilung zu steigern habe, nämlich um 5,5 Prozent von 2389 auf 2520 Fälle. Laut SRF würden gewisse Spitäler sogar Ärzte entlassen, die diese wirtschaftlichen Ziele nicht erreichen.

Gegenüber der Basler Zeitung nehmen sowohl das Kantonsspital Baselland (KSBL) als auch das Basler Universitätsspital (USB) Stellung zu den geschilderten Praktiken. Beide waschen ihre Hände in Unschuld: «Das KSBL wendet keine Tricks an. Die Geschäftsleitung hat den Ärztinnen und Ärzten klar vermittelt, dass die Patienten unter der Tarifrevision und den Massnahmen nicht leiden dürfen», sagt KSBL-Sprecherin Anita Kuoni. Ohne sich selbst zu outen,

liefert das Kantonsspital eine mögliche Erklärung für Fallvorgaben wie in der Orthopädie: Die KSBL-Leitung lege jedes Jahr im Budgetprozess Ziele fest, dies aber gemeinsam mit den einzelnen Kliniken. Sie dienten der Planung des Geschäftsverlaufes und der einzusetzenden Ressourcen.

Patientenstelle verurteilt Tricks

Martin Jordan, Sprecher des USB, redet Klarheit: «Bei uns gibt es keine zentralen Vorgaben, die anzuwenden sind. Unnötige Eingriffe oder Behandlungen sind indiskutabel, im höchsten Grade unethisch und keine Antwort auf die wirtschaftlichen Herausforderungen, die sich stellen.» Dass diese Herausforderungen für die Spitäler gross sind, verheimlicht Jordan nicht: «Der Spitalambulante Bereich ist schwer defizitär, nicht nur am USB. Diese Situation wurde durch die Tarmed-Eingriffe des Bundesrates noch akzentuiert. Korrekt abrechnende Leistungserbringer sind zur Quersubventionierung oder am Ende gar zu Leistungsabbau gezwungen.» Er kritisiert, dass dadurch auch die Verlagerung von stationären Leistungen in den ambulanten Bereich tariflich schwer abgestraft werde.

Gar nicht gut kommen die Trickereien der Spitäler bei der Patientenstelle Basel an, die sich für die Interessen und den Schutz der Patienten der Region einsetzt. «Solche Praktiken sind bedenklich. Wir haben kein Verständnis dafür, dass zusätzliche, womöglich unnötige Untersuchungen oder gar Eingriffe durchgeführt werden, nur um mehr Kosten zu generieren. Das Wohl des Patienten muss an erster Stelle stehen», sagt Simone Abt, Vorstandsmitglied der Patientenstelle und SP-Landrätin. Und: «Die aufgewendete Zeit und nicht zuletzt die körperliche und psychische Belastung durch die Untersuchungen erfordern, dass ein Minimum an Eingriffen mit möglichst optimaler Wirkung zu erfolgen hat.» Auch wenn die Tricks legal seien, bleibe es dennoch ein Missbrauch, ist Abt überzeugt.

Für das Unispital ist klar, was die Lösung wäre: «Die Finanzierung des ambulanten Bereichs ist jener des stationären anzupassen. Für gewisse ambulante Behandlungen sind Pauschalen einzuführen», sagt Jordan. Doch ganz so einfach ist es nicht, zu viele verschiedene Interessen der Tarifpartner sind im Spiel. So dringend es auch wäre: Niemand erwartet in Bälde einen Durchbruch. Und deshalb gehen die Trickereien wohl weiter.

Die Leistungen, die Patienten beziehen, werden heute völlig unterschiedlich abgerechnet, je nachdem, ob es sich um eine stationäre oder eine ambulante Behandlung handelt. Bei stationären Behandlungen, bei denen der Patient mindestens 24 Stunden im Spital bleibt, teilen sich Krankenkassen und Standortkanton

die Kosten. Die Versicherer übernehmen 45 Prozent, der Kanton 55. Zudem gibt es nur im stationären Bereich Fallpauschalen, die jedem Eingriff einen Preis zuordnen, der mit einem Grundpreis des Spitals, der Baserate, verrechnet wird. Anders im ambulanten Bereich: Hier gehen die Kosten zu 100 Prozent zulasten der Versicherer, bzw. der Prämie. Ihnen liegt der Ärzttarif Tarmed zugrunde, der über 4000 Einzelpositionen umfasst und bereits seit Jahren überholt und vereinfacht werden müsste. Weil sich Spitäler und Kassen aber bis jetzt nicht über eine Anpassung einigen konnten, erliess der Bundesrat per 1.1.2018 eine Übergangslösung.

Aargauer Zeitung, 24.01.2018

Jeder 17. Patient erleidet im Spital eine Infektion

Qualität im Gesundheitswesen

Die Schweiz liegt bei den Spitalinfektionen im europäischen Mittel. 5,9 Prozent aller Patienten erleiden während ihres Aufenthalts eine Infektion. Das zeigt eine Messung der Expertengruppe Swissnoso in 96 Schweizer Spitälern. Die letzte europäische Erhebung von 2011/12 ergab einen Wert von 6 Prozent.

In grossen Schweizer Spitälern seien mehr Patienten von einer Infektion betroffen als in kleineren und mittleren, wie das Bundesamt für Gesundheit (BAG) gestern mitteilte. Das liege daran, dass Hospitalisierte in grösseren Institutionen in der Regel kränker sind. Ausserdem würden grössere Spitäler risikoreichere Eingriffe vornehmen. Am häufigsten erkrankten die Patienten gemäss BAG an Wundinfektionen nach chirurgischen Eingriffen (29 Prozent aller Spitalinfektionen). Darauf folgen untere Atemwegsinfektionen (18 Prozent), Harnwegsinfektionen (15 Prozent) und Blutstrominfektionen (13 Prozent). Vor allem ältere Patienten der Intensivmedizin haben Infektionen erlitten. Die Erhebung in der Schweiz entsprach zum ersten Mal internationalen Standards und erfolgte parallel zur Erhebung des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) in allen EU-Ländern. Für die Studie wurden jeweils an einem Tag zwischen April und Juni 2017 bei rund 13000 Patienten Daten zu Spitalinfektionen erhoben.

Die Messung wurde vom BAG unterstützt und ist Teil der nationalen Strategie zur Überwachung, Verhütung und Bekämpfung von Spitalinfektionen (Strategie Noso). Ziel sei es, die Situation in den Spitälern unter anderem mit einer konsequenteren Anwendung der Hygienestandards zu verbessern.

Neue Luzerner Zeitung, 24.01.2018

Der Blick ins Erbgut wird zum Spiel mit dem Feuer

Gendiagnostik

Mit Gentests lassen sich Erbkrankheiten erkennen und dadurch manchmal schwere Schicksale mildern. Doch im Schatten seriöser Anwendungen hat sich eine Sparte gebildet, die am Rande der Wissenschaftlichkeit operiert.

Von der Antike bis in die frühe Neuzeit befragten Menschen bei einer Geburt oder bei wichtigen Entscheidungen die Sterne. Diese Zeiten sind lange vorbei, und die Astrologie hat ihren Status als seriöse Wissenschaft verloren. Dennoch glauben bis heute viele Menschen, dass Sterne unser Schicksal zu einem gewissen Grad steuern. Wochenhoroskope in Zeitschriften, aber auch individuell erstellte Geburtshoroskope finden grossen Anklang – und das nicht nur in esoterischen Kreisen.

Doch heute gibt es auch wissenschaftlichere Methoden, um etwas über das eigene Schicksal zu erfahren. So kann man etwa einen Gentest machen, um Erbkrankheiten zu erkennen. Ein Ergebnis kann zu präventiven Massnahmen führen, wodurch ein schweres Schicksal gemildert oder sogar abgewendet wird. Im Schatten dieser medizinisch relevanten Tests hat sich aber ein Geschäftsfeld gebildet, das am Rande der Wissenschaftlichkeit operiert. Seit gut zehn Jahren verkaufen Firmen Gentests direkt an interessierte Menschen ohne den «Umweg» über einen Arzt: «direct-to-consumer», wie es heisst. Sie bieten ihre Dienste im Internet, in Apotheken oder Fitnessstudios an. Die Kunden geben eine Speichelprobe ab und erhalten wenig später genetische Informationen mit mehr oder weniger hoher Relevanz.

Die Tests geben Auskunft über Belanglosigkeiten wie die Haarfarbe oder die Konsistenz des Ohrschmalzes oder darüber, ob man Koffein schnell oder langsam abbaut. Je nach Ausrichtung des Tests werden auch Informationen zur Gesundheit mitgeteilt, zum Beispiel zu einem erhöhten Risiko für Diabetes, Alzheimer oder Parkinson. Im Lifestyle-Bereich erstellen manche Firmen anhand der Genetik ihrer Kunden eine passende Diät und ein individuelles Fitnessprogramm. Grossen Anklang finden auch Tests, die aufzeigen, aus welcher geografischen Region oder Ethnie die Vorfahren stammen.

In der Schweiz bewegen sich diese «direct-to-consumer»-Gentests in einem rechtlichen Graubereich. Denn das Bundesgesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen reguliert bis anhin nur Gentests im medizinischen Bereich. Hier muss ein Arzt den Test anordnen, und dieser darf dann nur in einem vom Bundesamt für Gesundheit kontrollierten Labor

durchgeführt werden. Der Arzt sorgt in der Regel dafür, dass nur medizinisch relevante Tests durchgeführt werden, und die betroffene Person versteht, was sie von einem Ergebnis erwarten kann beziehungsweise was ihre Optionen sind.

Nichtmedizinische Gentests, also jene, die zum Beispiel für Diäten genutzt werden, sind derzeit unreguliert. Als das Gesetz 2004 in Kraft trat, waren solche Tests noch kein Thema. Niemand war darauf vorbereitet, dass Gentests innerhalb weniger Jahre so billig werden würden und jemand auf die Idee käme, sie direkt an interessierte Kunden zu verkaufen. Momentan ist daher unklar, ob nichtmedizinische Gentests einfach nicht reguliert oder verboten sind, weil sie im Gesetzestext schlicht nicht erwähnt werden.

Eine Revision des Gesetzes ist daher angebracht. Das Parlament begutachtet derzeit einen neuen Entwurf, in dem nun auch Gentests im nichtmedizinischen Bereich reguliert werden. Diese werden je nach Informationsgehalt mit unterschiedlich strengen Auflagen auch ausserhalb von Arztpraxen erlaubt. Allein medizinische Gentests, die Aufschluss über Erbkrankheiten wie etwa Chorea Huntington oder zystische Fibrose geben, dürfen weiterhin nur durch einen Arzt veranlasst werden.

Diese Unterscheidung ist sinnvoll. Denn medizinisch relevante Informationen, die zu Behandlungen oder präventiven Massnahmen führen, sollten durch eine entsprechende Beratung begleitet werden, zudem sollten sie höheren Qualitätsstandards unterliegen. Ein falsch positives Ergebnis wäre verheerend. Aber auch ein falsch negatives Ergebnis könnte fatal sein. Zum Beispiel, wenn man sich deshalb in falscher Sicherheit wiegt und auf medizinische Präventionen verzichtet, die für die Träger eines Risikogens empfohlen werden. Mit dieser Begründung hatte die amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde FDA die «direct-to-consumer»-Gesundheitstests der Firma 23andMe im Jahr 2013 verboten. Damals hatte die Firma ihren Kunden noch mitgeteilt, ob diese eine Mutation im BRCA-Gen tragen und damit ein stark erhöhtes Risiko für Brustkrebs und Eierstockkrebs haben. Dieses kann durch medizinische Eingriffe erheblich reduziert werden. Verlässt man sich hier auf ein falsches Ergebnis, könnte dies verheerende Folgen haben.

In der heutigen Version des 23andMe-Gesundheitstests wird das BRCA-Gen zwar nicht mehr untersucht, dafür aber andere Risikogene etwa für Alzheimer oder Parkinson. Die Firma hat die von der FDA dafür eingeforderten Qualitätstests bestanden. Obwohl es sich um medizinische Gentests handelt, ist es in der Schweiz nicht verboten, solche Tests bei einer ausländischen Firma (die nicht unter die Schweizer Gesetzgebung fällt) im Internet zu bestellen. Ein Vertrieb in der Schweiz wäre dagegen verboten. Dies wird sich auch nach einer Gesetzesanpassung

nicht ändern und zeigt, dass die Lage für Kunden unübersichtlich bleiben wird.

In der Praxis dürfte aber selbst eine Unterscheidung zwischen medizinischen und nichtmedizinischen Gentests schwierig werden. Denn es ist nicht immer offensichtlich, wo hier die Grenze liegt, insbesondere wenn es um den Bereich Ernährung und Fitness geht. So analysieren manche Firmen zum Beispiel Gene, die das Diabetesrisiko erhöhen. Aufgrund der genetischen Information werden dann individuelle Ernährungstipps formuliert. Sofern die Aussagen wirklich Hand und Fuss hätten, wären diese Informationen für die Gesundheit durchaus relevant.

Doch liegt hier ein weiteres Problem begraben. Zwar berufen sich die Anbieter solcher Gentests auf seriöse Forschung. Und tatsächlich steckt diese bis zu einem gewissen Grad auch dahinter. So gibt es viele Genvarianten, die das Risiko für Diabetes oder andere Krankheiten geringfügig erhöhen. Jedoch ist es ein grosser Schritt, aus solchen Korrelationen das Krankheitsrisiko einer einzelnen Person zu berechnen. Denn wie sich eine bestimmte Genvariante bei einem Individuum auswirkt, hängt nicht nur von vielen anderen Genen ab, sondern auch von den Umwelteinflüssen (Ernährung, Sport, Hormone, Stress usw.), denen eine Person ein Leben lang ausgesetzt war. Der Erkenntnisgewinn aus solchen Gentests ist daher in den meisten Fällen gering.

Ein noch viel grösserer Schritt ist es, anhand der Genetik individuelle Ernährungs- oder Fitnessprogramme zu erstellen. Dass solche Empfehlungen wirkungsvoller sind als allgemeingültige Tipps zur gesunden Ernährung, ist wissenschaftlich nicht belegt. Somit bewegt man sich hier in einem ähnlich unwissenschaftlichen Feld wie die Astrologie mit ihren Horoskopen.

Dies bedeutet aber nicht, dass man interessierten Menschen diese Informationen vorenthalten sollte. Denn wer aus Faszination und Neugier seine Gene analysieren will und wer glaubt, eine Diät besser einhalten zu können, wenn sie aufgrund seiner Gene «massgeschneidert» ist, sollte ein solches Angebot nutzen können. Allerdings sollten die Kunden über die Möglichkeiten und Grenzen der Tests und der daraus gezogenen Schlüsse aufgeklärt werden. Ihnen muss klar sein, dass die Qualität nicht mit der von medizinischen Tests vergleichbar ist.

«Direct-to-consumer»-Gentests kosten nur einen Bruchteil von medizinischen: einige hundert im Vergleich zu einigen tausend Franken. Sie sind primär eine Spielerei und decken das Bedürfnis der Menschen ab, mehr über sich, die eigenen Gene und das persönliche Schicksal zu erfahren – so wie Menschen gern Horoskope lesen. Solange die Anbieter ihren Kunden nichts Falsches vorgaukeln, sollte jeder selbst entscheiden, was ihm der Spass wert ist.

Dazu gehört aber auch, dass sich die Menschen der Konsequenzen bewusst sind, und die sind nicht immer klar ersichtlich. So dürfen etwa Versicherungen in gewissen Fällen nach dem Ergebnis von Gentests fragen. Laut Gesetz darf eine Versicherung das Ergebnis verwerten, «sofern der wissenschaftliche Wert der Untersuchung für die Prämienberechnung relevant und nachgewiesen ist». Es liegt in der Befugnis eines Vertrauensarztes, darüber zu urteilen. Jedoch lässt die Formulierung Spielraum für Interpretationen, die auch einmal zum Nachteil einer Person ausfallen könnten. Möglich wäre zudem, dass ein unverfänglicher Test erst im Laufe der Jahre brisant wird, wenn die Forschung zeigt, dass das betroffene Gen für die Gesundheit wichtig ist. Wenn man Pech hat, kann das Spiel mit den Genen viele Jahre später noch gegen einen verwendet werden.

In der Schweiz bewegen sich die «direct-to-consumer»-Gentests in einem rechtlichen Graubereich. Nichtmedizinische Gentests sind derzeit unreguliert.

Neue Zürcher Zeitung, 24.01.2018

Chinas Pharmabranche ist auf dem Sprung

Pharmaindustrie

Für Roche und Novartis birgt der Aufstieg Chinas in der Entwicklung neuer Medikamente Chancen. Doch gleichzeitig entsteht neue Konkurrenz.

Noch hat das chinesische Unternehmen Legend Biotech keinen Namen für das Medikament mit dem mysteriösen Namen LCAR-B38M. Das Knochenkrebsmittel hat aber das Potenzial, das erste Blockbuster-Medikament eines chinesischen Pharmakonzerns zu werden – das mögliche Umsatzpotenzial liegt bei mehr als 1 Mrd. \$ pro Jahr, wie Analysten von HSBC in einer Studie betonten. Chinas Medikamentenhersteller sind auf dem Sprung. Roche und Novartis erwächst neue Konkurrenz.

China ist bisher vor allem für die Herstellung von Nachahmerprodukten (Generika) auf den globalen Märkten bekannt. Die nationalen Konzerne verkaufen weltweit lediglich 3% Originalpräparate und 97% Generika. Und die 20% patentgeschützten Medikamente im chinesischen Markt stammen hauptsächlich von internationalen Herstellern, wie die Weltgesundheitsorganisation WHO 2017 schreibt. Doch Chinas Pharmaunternehmen bauen das Geschäft mit selbst entwickelten Arzneien aus. Das kann für die Grossen der Branche gefährlich werden.

Das gilt gerade für die Krebstherapie, wo Novartis 2017 als erstes Unternehmen eine US-Zulassung für Kymriah erhalten hat. Die Therapie beruht auf körpereigenen Immunzellen, die mit einem künstlichen Rezeptor auf die Bekämpfung von Krebs programmiert werden. Eine Behandlung mit Kymriah soll 475 000 \$ kosten, und genau beim Preis dürfte Chinas Pharmabranche ansetzen.

Nummer zwei weltweit

Das Land ist gemäss Daten des Analysehauses IQVIA der zweitgrösste Medikamentenmarkt der Welt. Die Fachleute schätzen, dass der Arzneiabsatz von 117 Mrd. \$ im Jahr 2016 auf 140 Mrd. bis 170 Mrd. \$ 2021 wachsen soll, was pro Jahr ein Zuwachs von 5 bis 8% im Durchschnitt ergibt – leicht weniger als für die USA erwartet.

Auch deshalb beobachten die Basler Pharmakonzerne die Entwicklung in China sehr genau. Roche steigerte den Pharmaumsatz in China 2016 um 6% auf 1,7 Mrd. Fr. in China – das waren 4% des gesamten Konzernumsatzes mit Medikamenten. Allein in China arbeiten 6800 Roche-Mitarbeiter, auch in der Diagnostik. Novartis macht keine Angaben zum Umsatz in China. Auch wenn in China das rapide Wachstum der Vorjahre laut IQVIA bis 2021 nachlässt, spielen zugleich die Forschung und die Entwicklung innovativer Medikamente eine grössere Rolle. Novartis hat 2016 ein Forschungszentrum in China eröffnet. Roche war der erste globale Pharmakonzern, der in Schanghai ein eigenes Forschungszentrum aufgebaut hat, ein weiteres wird in China gerade gebaut.

China investiert

Die Volksrepublik hat in den vergangenen Jahren bereits sehr viel in die eigene akademische Forschung investiert. Lange Zeit war es für chinesische Hersteller aber schwierig, die Ergebnisse aus der Forschung in die Medikamentenentwicklung zu überführen. Das lag unter anderem auch an der mangelnden Regulierung, die aber notwendig ist, wenn neue Produktkandidaten aus dem Labor kommen und an Patienten in Kliniken auf Sicherheit und Wirksamkeit getestet werden.

Das bekamen auch die ausländischen Pharmakonzerne zu spüren, die Medikamente für den chinesischen Markt teilweise im Ausland entwickeln mussten. Doch längst ist die Volksrepublik dabei, diesen Flaschenhals zu beseitigen. Es wird viel investiert, um eigene Behörden aufzubauen. Roche hat in China sogar schon ein eigenes Medikament zur Behandlung von Infektionskrankheiten in die frühe Entwicklung gebracht – ein wichtiger Meilenstein für den Konzern.

Bislang sind Umsatz und Anzahl der selbst entwickelten Medikamente in China noch verschwindend gering im Vergleich zu Europa oder den USA. Legend Biotech, Tochter der in Hong-

kong kotierten Genscript Biotech, hat sich für LCAR-B38M Unterstützung vom US-Konzern Johnson & Johnson geholt, teilt dafür aber auch den Gewinn für das Medikament. Ausländische Hersteller müssen heute anders als vor zehn, fünfzehn Jahren keine Gemeinschaftsunternehmen mit chinesischen Partnern mehr eingehen. Wie aus dem Geschäftsbericht für 2016 hervorgeht, unterhält zum Beispiel Novartis neun hundertprozentige Tochtergesellschaften in China.

Kritik an Peking

Doch gibt es auch Kritik. Die US-Regierung bemängelte noch 2016 Behinderungen etwa beim Medikamentenimport, in der Regulierung, beim Patentrecht sowie Arzneimittelfälschungen. Anfang 2018 legte Washington nach: Ausländische Hersteller müssten zeitweise doppelt so lange für eine Zulassung warten wie chinesische Unternehmen, klagte die US-Regierung. Bei Roche heisst es dagegen: «Wir haben deutliche Fortschritte in Hinsicht der zeitlichen Dauer der Zulassungsprozesse festgestellt.» Schwachpunkte lägen eher in der frühen klinischen Forschung. Auch Fälschungen würden rigoros adressiert.

Der Patentschutz stellt für viele ausländische Konzerne heute kein gravierendes Problem mehr dar. «China ist beim Schutz des geistigen Eigentums vorbildlich», erklärt Roche. Schliesslich ist die Volksrepublik noch immer auf die Expertise ausländischer Konzern angewiesen – gerade in der Forschung und Entwicklung. Ein Ziel hat Peking dabei fest im Blick: Im Plan für 2025 wurden biomedizinische Medikamente als eine der Topproduktionszweige auserkoren, in denen nationale Champions entstehen sollen. Auch deswegen ist die Staatsführung bemüht, die Geschäfte in- und ausländischer Hersteller zu erleichtern.

Gesundheitsreform

Eine vor drei Jahren verabschiedete Gesundheitsreform zielt auf eine strengere Kostenkontrolle und die bessere Ausbildung des Personals. Krankenhäuser sollen mehr staatliche Zuschüsse bekommen und Preiskontrollen neu geregelt werden. Auch privat betriebene Krankenhäuser werden gefördert, bereits 2012 wurden sie für ausländische Investoren geöffnet.

Nicht zuletzt reformiert China auch das Krankenkassensystem. Ziel ist eine sichere und erschwingliche Gesundheitsversorgung für 95% der Chinesen, die zuvor meist nicht krankenversichert waren. Die allgemeine Gesundheitsversorgung deckt nur gerade die Grundbedürfnisse ab. Jetzt fördert der Staat durch Steuerabzüge auf die Prämien auch private Krankenversicherungen, die bis vor Kurzem nur eine untergeordnete Rolle spielten.

Finanz und Wirtschaft, 24.01.2018

Krebsspur in Blut

In der Onkologie hält eine neue Untersuchungstechnik Einzug: die Flüssigbiopsie. Ihr Potenzial ist riesig – die damit verbundenen Herausforderungen aber auch.

Den Krebs zu besiegen, ist ein alter Menschheitsraum. Auch der amerikanische Präsident Richard Nixon hat ihn geträumt, als er 1971 seinen «War on Cancer» ausrief. Mit der Aufstockung der finanziellen Mittel sollte der Feind innerhalb von 25 Jahren besiegt sein. Wir wissen, dass es anders kam. Trotz grossen Fortschritten bei der Behandlung ist die Menschheit die Geissel Krebs nicht losgeworden. Doch immerhin kennt man inzwischen einen wichtigen Hebel, wo man ansetzen kann. Denn der natürliche Feind jedes Krebspatienten ist die Metastasierung...

Diese Zahl könnte reduziert werden, wenn es gelänge, beim einzelnen Patienten die Metastasierung zu verhindern oder sie zumindest frühzeitig mit einer wirksamen Therapie zu bekämpfen. Das ist eines der Ziele, die mit der sogenannten Flüssigbiopsie – oder Liquid Biopsy, wie der englische Fachbegriff heisst – verfolgt werden. Die Idee geht auf eine Pionierleistung aus dem Jahr 1869 zurück. Thomas Ashworth konnte damals bei einem verstorbenen Patienten mit solidem Tumor die Tumorzellen auch im Blut nachweisen. Wie er im «Australian Medical Journal» schrieb, sah er in diesen Zellen den Grund, weshalb einige Patienten nicht nur ein Krebsgeschwür haben, sondern gleich mehrere in verschiedenen Organen. Ashworth hatte erstmals zirkulierende Krebszellen beschrieben. Dass sie, wie von ihm vermutet, das Bindeglied zwischen Primärtumor und Fernmetastasen sind, ist inzwischen bewiesen.

Ashworths Entdeckung ist umso bemerkenswerter, als zirkulierende Krebszellen extrem selten sind und zu ihrer Identifizierung damals nur das Mikroskop zur Verfügung stand. Laut Fachleuten rechnet man mit einer Tumorzelle auf eine Milliarde normale Blutzellen, wobei die Anzahl je nach Art und Grösse des Tumors stark variieren kann. Um hier die Nadel im Heuhaufen zu finden, habe Ashworth schon sehr hartnäckig sein müssen, sagt der Biologe Nicola Aceto vom Departement für Biomedizin der Universität Basel, der an zirkulierenden Krebszellen forscht...

Anders sieht es bei einer zweiten Anwendung der Flüssigbiopsie aus. Statt im Patientenblut nach Krebszellen zu fahnden, kann auch nur deren Erbgut aufgespürt werden. Dieses liegt teilweise als freie DNA-Stücke vor und stammt von abgestorbenen Tumorzellen. Der Nachweis von Krebs-DNA im Blut ist vor wenigen Jahren mit der Entwicklung moderner Sequenzierungs- und Verstärkungstechnologien möglich geworden. Damit lassen sich die für eine Krebsart typischen Gensequenzen (Mutationen) aufspü-

ren. Wie die zirkulierenden Krebszellen kann auch die Menge an Krebs-DNA Informationen zum Krankheitsverlauf und zur Prognose des Patienten liefern.

Doch damit nicht genug. Erste Anwendungen zeigen, dass die Informationen auch wichtige Therapieentscheide ermöglichen. Das habe die Flüssigbiopsie von der Forschung in die Klinik gebracht, sagt Klaus Pantel, Direktor des Instituts für Tumorbiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Pantel gilt als einer der Ersten, die sich mit zirkulierenden Krebszellen beschäftigt haben. Zusammen mit einer Forscherkollegin soll er auch den Begriff Liquid Biopsy geprägt haben...

Komplementäre Informationen

Ist die Krebs-DNA also den zirkulierenden Krebszellen in Sachen Informationsgehalt überlegen? Keinesfalls, betont Pantel, der lieber von komplementärer Information spricht. Wenn man wisse, nach welchen Genmutationen man suche, sei die Krebs-DNA sicher der direktere, einfachere und günstigere Weg. Die Krebszellen dagegen böten ein viel grösseres Potenzial, sagt der ausgebildete Mediziner. Denn man könne nicht nur ihr Genom sequenzieren, sondern auch die in der Zelle gebildeten Proteine messen. Zudem ist es möglich, isolierte Krebszellen im Labor zu züchten und an ihnen die Wirksamkeit der für den Patienten vorgesehenen Therapie zu testen...

Während die Forschung auf Hochtouren läuft, fasst die Flüssigbiopsie in der Klinik erst gerade Fuss. Was beim erwähnten Lungenkrebs und bei ein paar anderen Tumorarten schon heute funktioniert, dürfte in den nächsten Jahren zu einem allgemeinen Diagnose- und Behandlungsprinzip werden. Dadurch werde die Krebstherapie weiter personalisiert, sagt von Moos. Dass damit die Kosten sinken würden, wie oft behauptet werde, glaubt der Präsident der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung dagegen nicht: «Das ist ein Denkfehler.» Denn wenn ein Medikament nur noch an 10 Prozent der Patienten verabreicht werde, bedeute das nicht, dass die übrigen 90 Prozent nichts bekämen. Zudem dürften die immer wirksameren Medikamente länger eingesetzt werden, was die Kosten ebenfalls in die Höhe treibe...

Neue Zürcher Zeitung, 16.02.2018

Absurde neue Welt

Ein kurzer Check per Algorithmus – und schon weiss der Arzt, ob der Patient seinen Spitalaufenthalt überleben wird. Wird so die Medizin besser?

Der Datenhunger der grossen IT-Unternehmen kennt keine Grenzen. Haben sich Amazon, Google und Co. anfangs vornehmlich unsere persönlichen Vorlieben einverleibt, machen sie sich längst auch über unsere elektronischen Gesundheitsdaten her. Erst kürzlich hat ein Team von Google in Kooperation mit Wissenschaftern namhafter amerikanischer Universitäten ein Machine-Learning-Tool vorgestellt, das angeblich vorhersagen kann, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient das Spital lebend verlässt.

Glaubt man den Ausführungen der Autoren, besitzt der von ihnen entwickelte Algorithmus eine höhere Aussagekraft als die herkömmlichen Berechnungsmodelle. Genährt wird ihr Enthusiasmus unter anderem von der Fülle an Informationen, die sie ihren Computern füttern konnten: knapp 47 Milliarden Daten von mehr als 216 000 Patienten. Wenn also Frau Müller oder Herr Meier in Zukunft die Notaufnahme eines Spitals aufsuchen, weiss der Arzt – so es ihn noch in Fleisch und Blut gibt – nach einem kurzen Faktencheck, ob sich eine Behandlung überhaupt noch lohnt. Erhält er vom Computer ein «Daumen runter», weiss er, dass er Frau Meier getrost ihrem Schicksal überlassen und sich anderen, weniger hoffnungslosen Fällen widmen kann. Absurde neue Welt?

Was für viele noch wie Science-Fiction klingt, könnte irgendwann Realität werden. Bis dahin ist es allerdings noch ein weiter Weg. Denn die Rechenkünste der intelligenten Maschinen sind nur so gut wie die Daten, mit denen man sie speist. Die elektronischen Gesundheitsdaten weisen aber erhebliche Qualitätsmängel auf. Denn sie sind uneinheitlich, oft unpräzise und mitunter sogar falsch. Hier die Spreu vom Weizen zu trennen, treibt selbst den intelligentesten Superhirnen den elektronischen Schweiß auf die Metallstirn.

Aufgrund der Komplexität der Daten sind die Aussagen der smarten Maschinen zudem ähnlich sibyllinisch wie jene der Meteorologen. Entsprechend der Wetter-App klingt das dann etwa so: Frau Meier wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 87,6 Prozent den Folgen ihrer Infektion erliegen. Aufgabe des Arztes ist es dann, aus den Zahlen und Kommastellen die richtigen Schlüsse zu ziehen. Sicherlich, da Ärzte die Überlebensaussichten ihrer Patienten oft hoffnungslos überschätzen – in manchen Studien lagen sie um das Fünffache darüber –, könnte ein maschinelles Korrektiv in der Klinik für etwas mehr Realitätssinn sorgen. Nicht ausschliessen lässt sich andererseits, dass die Patienten ohne die positive Einstellung ihrer Ärzte noch früher versterben würden.

Angeichts der Begeisterung für die neuen Technologien gerät ausserdem leicht in Vergessenheit, dass die digitale Medizin auch Risiken birgt. Die Patientenversorgung besteht schliesslich nicht nur aus nüchternen Kalkulationen, sondern auch aus Empathie, Motivation und

Fürsorge. Bevor die intelligenten Maschinen daher Einzug in die Krankenzimmer halten, muss erst sichergestellt sein, dass sie die Medizin tatsächlich voranbringen. Bis jetzt ist dies alles andere als klar. Zwar werden die Computer zunehmend leistungsfähiger und können selbst gigantische Datenmengen verarbeiten. Big Data und künstliche Intelligenz allein sind aber noch keine Erfolgsgarantie. Ihr Nutzen muss vielmehr erst eingehend überprüft werden – so wie dies auch bei anderen Innovationen gefordert wird.

Neue Zürcher Zeitung, 19.02.2018

US-Wirtschaft profitiert von Opioid-Massensterben

Über 65'000 Tote jährlich als Folge der lockeren Verschreibungspraxis von Schmerzmitteln. Betroffen ist vor allem die Unterschicht.

In den USA sterben mittlerweile mehr Menschen an Überdosen als an Waffengewalt oder Verkehrsunfällen. Es gibt schätzungsweise fünf Millionen Süchtige und bisher etwa 700'000 Tote. Genau weiss es niemand, da die Zahlen in den US-amerikanischen Bundesstaaten nicht einheitlich erfasst werden. Die Opfer sind fast ausnahmslos weiss und stammen mehrheitlich aus der Arbeiterschicht.

Die derzeitige Situation der USA sei vergleichbar mit der Chinas im 19. Jahrhundert, wo einst das britische Empire versuchte, China durch den Verkauf von Opium von sich abhängig zu machen, was die chinesische Gesellschaft zerstörte und zu den Opiumkriegen führte, schreiben der Soziologe James Petras und die Pathologin Robin Eastman-Abaya in einem Artikel, der auf der kanadischen Webseite «globalresearch» publiziert wurde. Die Autoren wählen starke Worte. Sie vergleichen die Opioid-Epidemie mit den kambodschanischen «Killing Fields» und nennen sie einen «Amerikanischen Holocaust».

Was muss passieren, damit sich die USA befreien können von Strukturen, die eine ganze Nation zu ruinieren drohen?, fragen sie. Wer profitiert von der Opioid-Schwemme, wer leidet darunter und warum hat eigentlich noch niemand nach den sozio-ökonomischen Zusammenhängen gefragt?

Wer profitierte und das noch immer tut

Die Pharmaindustrie ist weder das British Empire noch die Camorra, profitiert hat sie aber sicherlich. Zuerst das Unternehmen Purdue Pharmaceuticals und seine Eigentümer, die Familie Sackler. Purdue vermarktete ab den 1990er-Jahren das Medikament Oxycontin (Oxycodon) und täuschte die Öffentlichkeit mit allen Mitteln über die stark süchtig machenden Eigenschaften des Schmerzmittels. Andere Pharmaunternehmen

zogen nach. Opiode sind günstig herzustellen und haben bisher die höchsten Profite der Pharma-Geschichte eingefahren.

Zu einem sehr hohen Preis

Jedes Jahr sterben laut Petras und Eastman-Abaya über 65'000 Arbeiter an den Folgen ihrer Abhängigkeit. Viele sind infolge schärferer Verschreibungsvorschriften längst in der Illegalität angelangt...

Pillen sind günstiger als Physiotherapie und kostspielige Untersuchungen. Und sie kosten weniger Zeit. Zum doppelten Vorteil der Arbeitgeber, dieser meist aus der Unter- und Mittelschicht stammenden Kranken: Sie fallen bei der Arbeit weniger häufig aus. Und sie belasten die Krankenkasse weniger, an deren Kosten sich die Arbeitgeber beteiligen müssen. Die Unternehmen profitieren noch zusätzlich: Vor allem in strukturschwachen Regionen können sie ältere Arbeitnehmer, die wegen eines Suchtproblems ausfallen, mit jüngeren ersetzen, die sie unter deutlich schlechteren Bedingungen einstellen.

Das hat Folgen auch für die Gewerkschaften: Ungefähr 15 Prozent aller im Baugewerbe beschäftigten Arbeiter sind laut Petras und Eastman-Abaya substanzabhängig, was sich nun bemerkbar macht. Die Kassen der Gewerkschaften können die Folgen kaum mehr tragen.

Für die Pensionseinrichtungen sind die Folgen finanziell erfreulich: Die Lebenserwartung in den USA ist gesunken, die Suizidzahlen erreichen Höchstwerte. Dadurch sparen Pensionskassen, an denen sich in den USA auch der Arbeitgeber beteiligen muss, und die Pensionsfonds Milliarden...

Wer weggesehen hat

Sowohl die demokratische wie die republikanische Partei haben das wachsende Suchtproblem 20 Jahre lang ignoriert. Man spreche über besonders betroffene Gebiete als «Shitholes» (Donald Trump) und über ihre Bewohner als «Bedauernswerte», die ihr Schicksal schon irgendwie verdient haben müssen (Hillary Clinton). Abhängige sind als Wähler zu wenig vielversprechend, die Spenden von «Big Pharma» zu hoch und das Thema zu wenig attraktiv.

Behörden wie die FDA (Food and Drug Administration), die Drogenbehörde DEA (Drug and Enforcement Agency) und die Seuchenschutzbehörde CDC (Center for Disease Control), die jahrelang die Konsequenzen des wachsenden Schmerzmittelverbrauchs ignoriert hätten, müssten ihrer Rolle gerecht werden und süchtig machende Medikamente regulieren, Hersteller, Vermarkter und Lobbyisten für den angerichteten Schaden verantwortlich gemacht werden, fordern die beiden Autoren.

Was sich ändern müsste

Nicht nur die Politik müsse sich endlich rühren. Die Verwaltung müsse die Datenerfassung vereinheitlichen und belastbare Daten zur Verfügung stellen, um das Opioid-Problem besser zu erfassen. Ärzte müssten ihre Verschreibungspraxis überdenken und ein Register über verschriebene Schmerzmittel führen. Die Zwei-Klassen-Medizin, in der Wohlhabende umfassend versorgt, Arme aber mit Schmerzmitteln ruhiggestellt werden, müsse beendet werden. Das Finanzsystem, das dafür gesorgt habe, dass ein Kranker mehr Wert hat als ein Gesunder, müsse sich ändern.

Bislang hat lediglich Purdue Pharmaceuticals eine Strafe von 635 Millionen Dollar für die irreführende Angabe bezahlt, Oxycodon mache nicht süchtig. Die Gewinne des Unternehmens aus dem Verkauf von Oxycontin summieren sich unterdessen auf 35 Milliarden Dollar.

Diesen Beitrag hat Daniela Gschwend aufgrund eines Berichts von «globalresearch» und anderer Quellen erstellt. Grosse Medien in der Schweiz haben bisher nicht darüber berichtet.

Infosperber, 21.02.2018

«Monsanto Papers» 2/2 (voir aussi Revue de Presse BSC 37, 3: 221-222, 2017 et BSC 38, 1: 8-9, 2018)

Pour contrer le soupçon qui entoure le glyphosate, classé «cancérogène probable», la firme a interféré auprès des organismes de réglementation. Une opération d'une ampleur inédite qui dure depuis quarante ans.

En quatre décennies, la version officielle n'a jamais changé: le glyphosate n'est pas cancérogène. C'est ce que concluent avec constance les expertises des plus grandes agences réglementaires, chargées d'évaluer la dangerosité d'un produit avant et après sa mise sur le marché: l'Agence de protection de l'environnement (EPA) américaine et, sur le Vieux Continent, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). Il a fallu attendre mars 2015 pour qu'une autre organisation, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) des Nations unies (ONU), parvienne à la conclusion inverse. Pour cette institution de référence, l'herbicide – produit-phare de Monsanto et pesticide le plus utilisé au monde – est génotoxique, cancérogène pour l'animal et «cancérogène probable» pour l'homme.

Comment expliquer cette spectaculaire divergence? La plupart des observateurs invoquent une raison majeure: pour rendre leurs conclu-

sions, les agences se sont largement fondées sur des données confidentielles fournies par... Monsanto, alors que le CIRC, lui, n'a pas eu accès à ces données. En d'autres termes, la décision favorable au glyphosate est essentiellement basée sur les conclusions de l'entreprise qui le fabrique.

Un toxicologue de renom va bientôt dénoncer cette situation: Christopher Portier, ancien directeur de diverses institutions fédérales de recherche américaines, membre d'un comité d'experts de l'Académie des sciences américaines et associé à l'expertise du CIRC en 2015. Grâce à des eurodéputés écologistes et une ONG qui en ont exigé copie auprès des autorités européennes, il est le seul scientifique indépendant à avoir pu ausculter les fameuses données ultra-secrètes. Christopher Portier s'est alors aperçu que celles-ci manquaient de fiabilité. Le 28 mai dernier, il jette un pavé dans la mare en écrivant à Jean-Claude Juncker, le président de la Commission européenne: pour lui, pas de doute, l'expertise des agences européennes, menée essentiellement sur la base des éléments transmis par Monsanto, est «scientifiquement erronée». Ces dernières, assure-t-il, seraient passées à côté de huit cas d'augmentation d'incidence de certaines tumeurs, associés au glyphosate. Les agences ont beau réfuter en bloc, la polémique est lancée.

Que croire? Pour tenter de répondre à cette question-clé, *Le Monde* s'est plongé dans les «Monsanto papers», ces dizaines de milliers de pages de documents internes que la firme a dû rendre publics dans le cadre d'une action collective menée aux Etats-Unis par près de 3 500 plaignants. La lecture de ces documents apporte de troublants éléments de réponse. Elle jette une lumière crue sur la manière dont les agences réglementaires tiennent compte des études secrètes – et parfois suspectes – de l'industrie. Elle conduit surtout à s'interroger sur l'intégrité et l'indépendance des expertises officielles sur le glyphosate.

Études indûment écartée

A Bruxelles, certains élus prennent la question au sérieux. En mai 2017, l'eurodéputé tchèque Pavel Poc (Socialistes et Démocrates) organise une réunion publique sur le sujet, sous les ors du Parlement européen. Ce jour-là, à la tribune, Peter Clausing, un toxicologue allemand associé à l'ONG Pesticide Action Network (PAN), lâche une bombe: d'après lui, une étude soumise par les industriels, qui montraient une augmentation d'incidences de lymphomes malins chez les souris les plus exposées au glyphosate, a été indûment écartée par l'EFSA, l'Autorité européenne de sécurité des aliments. Considérant que cette étude n'était pas fiable, l'agence n'a pas pris en compte ses résultats, pourtant susceptibles de l'alerter sur les dangers de ce produit.

Le Monde, 6 octobre 2017

Kommentar der Redaktion

Leider können wir nur einen kleinen Teil dieser ausführlichen Beiträge wiedergeben. Interessierte Leser verweisen wir auf *Le Monde*, 5 et 6 octobre 2017.

L'ADN, couteau suisse du futur

Petite ville dans la ville, l'hôpital Cochin, ne s'occupe pas que de ses malades. Depuis dix ans, son enceinte abrite les start-up les plus prometteuses des biotechnologies. Lauréate de la promotion 2017, DNA Script, a posé ses valises dans cette pépinière en novembre. Dans ce bâtiment très design, inauguré il y a tout juste un an, elle dispose de bureaux et d'un laboratoire dans lequel ses chercheurs achèvent d'installer leurs équipements.

Devant les paillasses, ils manipulent fioles et pipettes pour créer des petits fragments d'ADN. «Ici, on enfle des perles les unes après les autres», plaisante Sylvain Gariel, le cofondateur de l'entreprise, en référence aux quatre «lettres» A, T, C, G (les nucléotides dans le jargon) qui composent notre code biologique.

Créée en 2014, cette biotech ambitionne de conquérir le marché de l'ADN synthétique avec un mode de fabrication qui mime la nature, sans recours à la chimie. «Nous utilisons des enzymes, de l'eau et des nucléotides. C'est plus rapide, plus fiable et plus économique», précise Thomas Ybert, cofondateur de DNA Script. La société proposera, dès 2018, des brins «sur mesure» à des équipes de recherche, qui les testeront.

Elle développe en parallèle une «imprimante à ADN» qui permettra à ses clients de les fabriquer eux-mêmes selon leurs besoins. «Aujourd'hui, ils doivent patienter jusqu'à cinq semaines, avec un risque d'erreur non négligeable. Mon directeur de thèse chez Sanofi commandait chaque gène trois fois chez des fournisseurs différents, pour être certain d'avoir une bonne version», raconte le jeune entrepreneur.

Pour se lancer DNA Script a levé, en juin, 11 millions d'euros auprès de plusieurs investisseurs dont Illumina Ventures, le fonds créé par le leader mondial du séquençage génétique. Elle n'est pas la seule. En 2016, plus de 1 milliard de dollars ont été investis (843 000 euros) dans les start-up qui fabriquent ou exploitent de l'ADN synthétique.

Et 2017 s'annonce comme un record: Ginkgo Bioworks, l'une des stars du secteur, a levé à elle seule 275 millions de dollars le 14 décembre, ce qui la valorise autour de 1 milliard de dollars. Basée à Boston, elle a notamment reçu le soutien financier de Bill Gates, le fondateur de Microsoft. Nouveau terrain de jeu des géants de la tech, la biologie de synthèse a aussi séduit Eric Schmidt (Google), Ev Williams (Twitter), Peter Thiel (Pay-Pal), ou encore Jerry Yang (Yahoo!), qui ont participé à différents tours de table.

Le marché est estimé à environ 1.5 milliard d'euros, et la palette d'applications de ces technologies laisse rêver: au moyen de cellules génétiquement modifiées, Modern Meadow fabrique du cuir, Bolt Threads de la soie, Memphis Meats de la viande et Ginkgo Bioworks des arômes naturels...

Miniaturisé et automatisé

Située à San Francisco, Twist Bioscience est l'autre start-up qui fait le buzz en Californie. Positionnée sur le même créneau que DNA Script, elle mise pour sa part sur une offre low cost. Dirigée par la Française Emily Leproust, elle a levé plus de 200 millions de dollars depuis sa création en 2013.

La société fabrique des petits fragments d'ADN pour un prix imbattable: 9 centimes de dollars par «lettre» pour un gène complet et 7 centimes pour un fragment, contre 20 à 25 centimes actuellement. A ce tarif, recopier les trois milliards de bases du génome humain ne coûterait plus «que» 270 millions de dollars. «Mais on vous ferait une remise», ironise Emily Leproust. Pour y parvenir, ses équipes ont miniaturisé et automatisé à l'extrême le processus de fabrication. «Nous avons développé une puce de silicone avec 10 000 puits nanométriques et, dans chacun d'eux, nous pouvons produire 100 fragments de 100 lettres», explique la jeune entrepreneuse.

Au cours des douze derniers mois, elle a déjà conquis de nombreux clients, expédiant 125 000 gènes. La firme compte parmi ses clients Ginkgo Bioworks, mais aussi Microsoft qui voit dans l'ADN un nouveau mode de stockage de l'information, les quatre «lettres» A, T, C, G remplaçant les 0 et 1 du code informatique.

«Aujourd'hui, les bandes magnétiques représentent deux tiers du marché du stockage de longue durée. Cela prend du temps d'extraire les données et, tous les cinq à dix ans, il faut les remplacer», précise-t-elle. Encore onéreux, le stockage à base d'ADN devrait se démocratiser avec l'émergence de nouvelles techniques de fabrication. En attendant, Twist Bioscience propose une offre promotionnelle pour Noël: 12 mégabits pour l'éternité au prix de... 100 000 dollars.

Le Monde, 23 décembre 2017

Le New Hampshire en overdose

Aux Etats-Unis, l'addiction aux opiacés est un fléau majeur qui touche toutes les catégories sociales. Dans la ville de Manchester, les pompiers et les services sociaux sont débordés.

D'un geste machinal, le chef des pompiers, Dan Goonan, augmente le volume de la radio qu'il porte accrochée à la ceinture. Dans un crachotis caractéristique, la voix d'une opératrice informe le quartier général de Manchester (New Hampshire) qu'une femme vient d'être retrouvée inconsciente dans la salle de bains d'un hôtel. Un arrêt cardiaque dû à une overdose. Peu après, deuxième alerte: même cause, même effet. Dans la matinée déjà, les pompiers de la ville avaient dû intervenir pour des appels similaires. «Il doit y avoir un produit pourri sur le marché ces jours-ci», commente Christopher Hickey, l'officier responsable de l'équipe paramédicale de la caserne.

Son chef confirme. Quinquagénaire à la carrure athlétique, Dan Goonan abandonne soudain son ton jovial et blagueur. «Depuis trente-quatre ans que je suis dans le métier, je n'ai jamais rien vu qui ressemble à ça.» Ça? Une déferlante de jeunes et de moins jeunes drogués victimes de produits trafiqués qui inondent les rues de la plus grande ville d'un tout petit Etat (1,3 million d'habitants) réputé sans histoires. Le New Hampshire talonne désormais la rurale Virginie-Occidentale, premier Etat du pays en termes d'addiction. En janvier, les pompiers de Manchester (100 000 habitants) ont dénombré 41 overdoses. Deux ont été fatales: une femme enceinte de 5 mois retrouvée dans sa voiture, un homme de 26 ans découvert dans la rue. Un «progrès», selon les pompiers, par rapport au record de septembre 2017 – une centaine de surdoses –, ou aux cinq morts de décembre.

Ici, comme dans tous les Etats ravagés par la même épidémie, cette crise sanitaire a un nom: fentanyl, un analgésique opioïde cent fois plus puissant que la morphine. Depuis deux ans, ce produit de synthèse est devenu la bête noire du chef de la police de Manchester, Nick Willard, un gaillard au crâne rasé. «En 2015, on avait un problème avec l'héroïne, en 2016, on a vu arriver l'héroïne coupée au fentanyl. Depuis l'an dernier, le fentanyl est partout», résume-t-il. A la tête d'un groupe composé de personnes issues du FBI, de la Drug Enforcement Administration (DEA) et de services financiers, il s'efforce de traquer les plus gros trafiquants: «Désormais, on enquête sur chaque overdose fatale comme sur un meurtre, pour identifier les vendeurs et remonter la piste du produit.»...

La prise de conscience est aujourd'hui générale, mais l'enchaînement qui a mené à cette hécatombe dans le New Hampshire en laisse beaucoup perplexes. La devise de l'Etat, «Vivre libre ou mourir», n'explique pas, à elle seule, les conduites à risque, admettent les acteurs locaux. Meghan Shea, l'une des responsables de Family in transition, une structure d'accueil des femmes dépendantes, avance d'autres hypothèses: «Le New Hampshire a été l'un des derniers Etats à instaurer le suivi informatisé des prescriptions d'opiacés, et l'un de ceux qui ont le plus coupé dans les programmes de santé mentale». En outre, jusqu'à récemment, les médecins surprescrivaient les antidouleurs pour contenter leurs patients et conserver de bonnes notes sur Internet. Peu à peu, les habitudes médicales changent, mais les effets tardent.

A Manchester, comme ailleurs dans le pays, tous les âges et toutes les catégories sociales sont touchés. «On traite aussi bien des avocats que des SDF, on se dit qu'un jour ça pourrait être nos enfants», s'alarme M. Hickey. Le cas d'Adam Scalingi, un trentenaire au cheveu ras, illustre cette menace. Fils de bonne famille, «sans antécédent d'addiction ni de prédisposition génétique», ce vétéran d'Afghanistan n'avait «aucune raison de devenir dépendant». Et pourtant. Après dix ans de descente aux enfers, il commence tout juste à guérir et vient de s'installer dans une des «sober houses» de la ville, où sont accueillis d'anciens drogués...

Comme beaucoup, Brian ne voit guère d'issue rapide à cette «catastrophe». «On n'est plus face à une «crise» mais à un problème de santé publique de long terme, estime Mme Shea. Pour y répondre, des millions sont nécessaires pour la prévention et les soins.» Mais, en dépit des discours, peu a été fait. Certains aimeraient que les groupes pharmaceutiques consacrent une partie de leurs bénéfices à la lutte contre les addictions. «C'est une guerre, pas une bataille, estime le vétéran Scalingi. Et dans cette guerre, il faut utiliser toutes les armes.» Un combat que Manchester, «Opioids City», n'a pas encore remporté.

Le Monde, 23 février 2018

L'aide à mourir en douce

À la mémoire d'André Bouchard

André est installé dans son fauteuil préféré face à la mer qui déferle sur l'écran mural de sa télé. Il surfe sur les vagues de ses souvenirs. On dirait son anniversaire, sa tribu autour de lui, les chips au barbecue, la bière et le vin. Les Bouchard ont commandé une pizza, dernière envie du patriarche de 80 ans qui va les

quitter dans moins d'une heure. André, serein, se laisse prendre en photo, sourit aux blagues.

Les quatre petits-enfants, dans la vingtaine, un peu figés, semblent conscients qu'ils s'approprient à vivre la mort en direct et non par écran interposé.

André reçoit des tonnes d'amour, mais rien ne le fera reculer. Il a écrasé la cigarette d'un seul geste, il y a 35 ans, et il en ira de même de sa vie ce soir. Il est atteint d'un cancer du poumon métastatique, son heure est arrivée et c'est lui qui l'a choisie. Il a annoncé il y a deux jours à ses enfants, Daniel et Annie, qu'il avait fait une demande d'AMAM, l'aide médicale à mourir. Monique, sa conjointe, est d'accord, prête à laisser s'envoler son bel amour, rencontré il y a sept ans en Floride...

Le docteur de la dernière chance

Le Dr Claude Rivard débarque vêtu de ses jeans, muni de ses deux trousseaux qui ressemblent à de petits coffres à pêche, un sourire large comme une porte de grange, l'air d'un cousin éloigné qui s'invite à la dernière minute. «Un beau passe parmi le monde», aurait dit ma grand-mère.

Plus tard, à l'hôpital Pierre-Boucher, où il est revenu rapporter les trousseaux, le Dr Rivard me confiera que tous les aspirants mourants qui font une demande d'AMAM ressemblent à André: «Ils sont tous pareils; ils veulent être en contrôle jusqu'à la fin. Ce sont eux qui décident.»

Taillé sur mesure pour ce boulot d'accompagnement psychologique et d'assistance médicale, le Dr Rivard est omnipraticien; il a dirigé les urgences de cet hôpital et y a pratiqué pendant 13 ans. Ajoutez 12 ans aux soins intensifs pour le surplus d'adrénaline.

«Il y a un peu de soins palliatifs aux soins intensifs. On apprend à négocier avec la mort, avec les familles, et on travaille avec les mêmes molécules. J'ai vu plein de gens mourir intubés. Je les prolongeais dans la souffrance. Ça ne donnait rien. J'aime mieux les voir partir comme ça, à la maison...» Soins intensifs peuvent parfois rimer avec soins agressifs...

Même pas peur

Le Dr Rivard dépose donc ses trousseaux et détaille la procédure aux proches d'André réunis pour ces derniers adieux. Il explique comment agira le sédatif, puis un autre médicament qui le plongera dans un coma profond, ralentira son cœur et sa respiration. Une dernière seringue servira d'agent paralysant, à titre de précaution. «Cela va prendre moins de cinq minutes en tout. Il va dormir profondément», rassure le doc.

À plusieurs reprises, le médecin vérifiera avec son patient s'il est toujours partant et conscient. «Oui, je le veux.» Ce seront les dernières paroles prononcées par l'octogénaire qui désire mourir dans son sommeil.

Tandis que le médecin commence les injections, les «Je t'aime» fusent, derniers cris du cœur du clan soudé par l'intensité. Les jeunes sanglotent, en état de choc. Daniel saisit le bras de son papa comme on s'accroche à une bouée: «Tu vas faire les messages en haut! Dis bonjour à m'man.»

André vient de fermer les yeux et Annie l'encourage: «C'est beau papa. T'es bien. Je suis tellement fière de lui. Yé courageux. J'en reviens pas.»

Un grand silence s'installe, puis un mot, un rire fuse à travers la brume des larmes, le soulagement devient perceptible. André cesse de respirer tout doucement, sans véritable point d'orgue. Monique et Annie sourient en lui tenant la main, en communion: «Mon père, c'est le plus fort, c'est le meilleur.»

Le ciel en est témoin, on peut aimer à mort.

Le Devoir, Montréal, 2 mars 2018

Kommentar der Redaktion

Diesen Artikel habe ich zufällig gelesen, als ich mich anfangs März wegen eines Meetings in Toronto befand. Er stammt aus einer Zeitung, die in der Provinz von Québec erscheint. Das Interessanteste dabei ist, dass dort (nicht aber in den anderen kanadischen Provinzen) der Arzt bei Suizidbeihilfe aktiv involviert sein kann. Wie im Artikel beschrieben, handelt es sich bei der AMAM (l'Aide Médicale à Mourir) um eine Art von Suizidhilfe, bei welcher der Arzt, auf Anfrage, das Medikament selber spritzen kann. Im Grunde genommen handelt es sich hier also um aktive Euthanasie, nur um die Schweizer Klassifizierung zu gebrauchen. Hier muss erwähnt werden, dass z.B. in den Niederlanden und in Belgien das Gesetz keinen Unterschied zwischen Beihilfe zum Selbstmord und aktiver Euthanasie macht. Das Gleiche gilt jetzt also auch für Québec. Es wäre deswegen vielleicht an der Zeit, wenn dieses Problem auch bei uns noch einmal erörtert würde, dies vor allem zugunsten derjenigen Personen und Patienten, die unfähig sind (z.B. Gelähmte), das Medikament selbstständig einzunehmen. Nächstens wird die SAMW über die neuen Richtlinien zur Suizidbeihilfe befinden:

Diese stellen einen grossen Fortschritt gegenüber der früheren Praxis dar, gehen aber meiner Meinung nach immer noch nicht genügend weit.

Franco Cavalli

Cancer metabolism

Genetics of lipid metabolism in prostate cancer

Dysregulated lipid metabolism is a prominent feature of prostate cancers. Two papers in this issue identify novel genomic drivers of lipid metabolism in prostate cancer and provide implications for the subtyping and treatment of the disease.

Prostate cancer is a high-incidence cancer characterized in part by dysregulated lipid metabolism. This dysregulation is a prominent feature that encompasses elevated de novo lipogenesis including steroid-hormone biosynthesis as well as beta-oxidation of fatty acids. In imaging prostate cancer, the importance of lipid metabolism is evidenced by the adoption of choline- and acetate-based tracers for the detection of alterations in situ. Furthermore, fatty acid synthase has previously been reported to have the properties of a prostate cancer oncogene, as assessed in a transgenic mouse model of prostate cancer. In addition, inhibitors of fatty acid synthase have been found to restrict prostate cancer growth, at least in pre-clinical cancer models, and these findings have prompted considerable interest in drug repurposing and further development of these therapeutics. Epidemiological data have implicated obesity as a risk factor for aggressive prostate cancer. Collectively, these findings imply that lipid metabolism is a major contributor to sustaining prostate cancer development, and there is a major need for further mechanistic insights into the drivers of lipid metabolism, be they genetic or environmental.

In this issue, two studies by Alimonti and colleagues and Pandolfi and colleagues identify novel regulatory effects of genomic changes in prostate cancer on the ability of prostate cancer cells to metabolize lipids. Both studies use the same prostate-specific *Pten*-null transgenic mouse model of prostate cancer, in which mice develop high-grade intraepithelial prostate tumors at an early age and invasive prostate cancer at a late age.

The study by Alimonti and colleagues focuses on the frequent amplification and overexpression of subunits of the pyruvate dehydrogenase complex (PDC), which has a gatekeeper

function in converting pyruvate into acetyl CoA for entry into the tricarboxylic acid cycle in mitochondria. Having established that overexpression of subunits of the PDC is a feature of both clinical prostate cancer and the *Pten*-null transgenic mouse model, the authors showed that inactivation of *Pdha1* restrains prostate growth at early ages in this model. The underlying mechanistic basis involves both the nuclear and mitochondrial functions of this complex. Previous studies have reported that acetyl CoA is not required merely to sustain the metabolic activity of mitochondria but is additionally required in the nucleus to support histone acetylation and enhancer activity. By using a combination of metabolomic and transcriptomic profiling, the authors show that a principal effect of targeting the PDC complex, particularly PDHA1, is suppression of lipid biosynthesis. This effect was found to be due at the nuclear level to decreased histone acetylation at regulatory regions bound by the SREBP transcription factor, and at the mitochondrial level to decreased citrate production. This study identifies the PDC complex, particularly PDHA1, as a potential therapeutic target through which prostate cancer development can be restrained through direct and indirect effects on the metabolic capacity of prostate cancer cells.

In the other study, Pandolfi and colleagues set out to explore the effects of co-deletion of the tumor suppressors *Pml* and *Pten* on the phenotype of *Pten*-null prostate cancers, identifying lipid metabolism as the amplified biological process arising from coordinate targeting of both *Pml* and *Pten*. They determined that this metabolic change reflects hyperactivation of an SREBP-dependent prometastatic lipogenic program reminiscent of the nuclear/transcriptional changes observed by Alimonti and colleagues. Enhanced transcription of SREBP-target genes occurs through the hyperactivation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling, which is otherwise restrained by *Pml*. The metastatic effects of these changes can be blocked with an inhibitor of SREBP, fatostatin, but importantly can also be replicated by feeding the *Pten*-null mice a lard-based high-fat diet without targeting *Pml*. These results suggest a synergy between genetic and environmental factors in promoting prostate cancer progression; this synergy must be evaluated more widely in *in vivo* models of the disease. The identification of *Pml* deletion as a driver of MAPK signaling, which has previously been associated with castrate-resistant prostate cancer, and of aberrant lipid metabolism may provide an additional patient classifier for treatment or dietary intervention. In this work, as with the study of the PDC complex by Alimonti and colleagues, many of the mechanistic aspects have been built on lipidomic and transcriptomic profiling of pre-clinical models and comparison with clinical datasets, thus highlighting the importance of

data integration and multiomic studies. In this case, these efforts have also revealed an SREBP-target gene signature that is enriched in a subgroup of human castrate-resistant prostate tumors. Given that other transcriptomic signatures are now being used to risk stratify tissue biopsies, there is a translational precedent for further evaluating diagnostic possibilities based on these findings, particularly in the context of the genomic amplifications and deletions examined in these back-to-back papers.

These papers greatly enhance understanding of the mechanistic basis for dysregulated lipid metabolism in prostate cancer and should motivate further clinical and preclinical studies. It will be of particular interest to determine whether overexpression and activation of the PDC complex in a *Pten*-null background and *Pml* deletion in the same background promote the same lipogenic biology, as well as whether other prostate cancer drivers have similar effects. There are certainly indications already that, for example, c-Myc and ETV1 are drivers of prostate cancer progression in part by promoting dysregulated lipid metabolism. The longer-term challenge will then be to implement strategies based on this information to improve patient stratification and clinical outcomes.

**Nature Genetics, published online
15 January 2018**

High-fat diet may help prostate cancer spread

Obesity is linked to prostate cancer, scientists know, but it's not clear why. Recently, researchers reported a surprising connection.

When prostate cancers lose a particular gene, they become tiny fat factories, a team at Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston reported in a paper published in *Nature Genetics*.

Then the cancers spread from the prostate, often with deadly effect. Prostate cancers that have not lost that gene also can spread, or metastasize – in mice, at least – but only if they have a ready source of fat from the diet.

That finding suggests that dietary fat can substitute for the loss of the gene, fueling prostate cancer. Moreover, the investigators found, an obesity drug that blocks fat production can make metastatic prostate cancers regress in mice and prevent them from spreading.

«What this paper suggests is that fat or high-fat diets promote more aggressive prostate cancer», said Cory Abate-Shen, interim director of the Herbert Irving Comprehensive Cancer Center at Columbia University, who was not involved with the research.

Now the scientists are planning a clinical trial in men with prostate cancer to see if the obesity drug may be an effective treatment for this cancer. The American Cancer Society estimates that prostate cancer will be diagnosed in about 165,000 American men this year, making it the second most common cancer in American men. The tumors often remain in the prostate and do not kill, but when the cancer spreads, it is lethal. About 29,500 men die of prostate cancer each year.

Geneticists knew prostate cancers often start when a protective gene, PTEN, shuts down. But the tumors in men that lose only PTEN tend to languish, rarely spreading beyond the prostate and rarely becoming lethal.

The cancers change, though, if a second gene, called PML, also shuts down. Suddenly, indolent cells become cancers that spread and kill. But why?

In the new study, researchers found that when PML was lost, cancerous cells – in petri dishes and in mice – started churning out fat, which may protect the cells from certain toxic molecules. But the fat also may help the cancers spread, the researchers suggested.

PML is also lost in human metastatic prostate cancer, but it has never been clear what the consequences might be. «This is all cool molecular genetics», said Dr. Pier Paolo Pandolfi, director of the Cancer Center and Cancer Research Institute at Beth Israel Deaconess and lead author of the new study.

Dr. Pandolfi has long tried to study prostate cancer spread in mice, few genetic manipulations made prostate cancers spread in the animals as they do in humans.

Then one day, at a meeting with colleagues, Dr. Pandolfi had an idea: «What are the mice eating?» he asked. It was mouse chow, his co-workers said – a low-fat, vegetarian concoction.

«Why don't we try a simple experiment?» Dr. Pandolfi recalled asking. «Why don't we put our mice on a high-fat Western diet?»

It was the missing link. Mice with prostate cancers that had lost PTEN and that were fed a high-fat diet quickly developed tumors that grew rapidly and spread. It was as though fat in the diet had an effect similar to the loss of PML.

Then the group asked a bigger question: Could they protect mice from metastatic cancer by blocking fat production? That led to the experiment with a new obesity drug, fatostatin. It not only halted the cancer's spread in the animals, but made it regress.

The work leaves plenty of questions for future studies, Dr. Abate-Shen said.

High-sugar diets also cause obesity. Are the prostate tumors in men who became fat by eating high-sugar diets equally susceptible to metastasis? If they are, what is the mechanism?

And, she and others noted, the studies so far involved human cells in petri dishes and cancers in mice. It remains to be seen if the provocative findings hold for humans.

Dr. Pandolfi and his colleagues are planning a clinical trial with fatostatin to treat prostate cancer in humans.

The New York Times Int., 24 January 2018

Kommentar der Redaktion

Der letztere Beitrag aus der New York Times bezieht sich auf zwei Artikel (Pandolfi et al., Alimonti et al.), die in *Nature Genetics* erschienen (siehe vorangehenden in *Nature Genetics* erschienen Artikel) und beide in einem Kommentar beschrieben und positiv ausgelegt worden sind. Leider «vergisst» die Journalistin Gina Kolata, die wichtigste wissenschaftliche Kommentatorin der New York Times, den Schweizer Beitrag und erwähnt nur den amerikanischen von Pandolfi et al. «America first» scheint also auch für die New York Times und nicht nur für Trump zu gelten...

Franco Cavalli

Obstacles in path of patient data «biobank»

\$1.4 billion project seeks to trace linkage of genes, diseases and lifestyle

This spring, the National Institutes of Health will start recruiting participants for one of the most ambitious medical projects ever envisioned.

The goal is to find one million people in the United States, from all walks of life and all racial and ethnic groups, who are willing to have their genomes sequenced, and to provide their medical records and regular blood samples.

They may choose to wear devices that continuously monitor physical activity, perhaps even devices not yet developed that will track heart

rate and blood pressure. They will fill out surveys about what they eat and how much.

If all goes well, experts say, the result will be a trove of health information like nothing the world has seen. The project, called the All of Us Research Program, should provide new insights into who gets sick and why, and how to prevent and treat chronic diseases.

The All of Us program joins a wave of similar efforts to construct gigantic «biobanks» by, among others, the Department of Veterans Affairs, a British collaboration and private companies like Geisinger Health Systems and Kaiser Permanente.

But All of Us is the only one that attempts to capture a huge sample that is representative of the United States population. «It will be transformative,» said Dr. Francis Collins, director of the National Institutes of Health. It will also be expensive.

In 2017 alone, the budget for All of Us was \$230 million, of which \$40 million came from the 21st Century Cures Act. Congress has authorized an astounding \$1.455 billion over 10 years for the project.

While supporters say the results will be well worth the money and effort, others have begun to question whether All of Us is just too ambitious, too loaded with cumbersome bureaucra-

cy – and too duplicative of smaller programs that are moving much more quickly.

In the three years since the All of Us program was announced, not a single person's DNA has been sequenced...

Two large health providers – Geisinger and Kaiser Permanente – both backed away from grants to participate in All of Us.

David Ledbetter, executive vice president and chief scientific officer of Geisinger, said that the program's complexity made it too time-consuming: conference calls upon conference calls, meetings upon meetings, without much progress.

«We decided it was not the right expenditure of our time,» he said. Geisinger gave back its award that was potentially worth \$50 million over five years.

Geisinger has enrolled more than 180,000 participants in a biobank of its own, and the health system already has years of their medical records. Regeneron is sequencing the participants' DNA and has completed more than 100,000...

Despite these concerns, All of Us has contracted with scientists at just about every leading university, as well as with companies like Verily, a subsidiary of Alphabet, parent company of Google.

«We will have an unprecedented amount of data at a scale never done before,» said Eric Dishman, director of the program.

Investigators have grand plans for all that data once it becomes available.

Dr. Atul Butte, director of the Institute for Computational Health Sciences at the University of California, San Francisco, hopes to find the earliest signs of disease, especially of Type 2 diabetes...

Given the substantial obstacles, will the N.I.H. project, which has not even really begun, be worth the immense expense and effort?

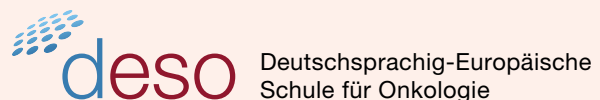
Dr. Collins, an adviser to All of Us, thinks it will. Huge amounts of data will be needed to really understand interactions between genetics, environment and lifestyle.

«Half a million people isn't enough. Even a million isn't enough,» he said.

Dr. Ledbetter was more circumspect. «I think the idea is great,» he said. «It is ambitious. It is expensive. It will take a while.»

«I wish the N.I.H. well.»

The New York Times Int., 21 March 2018



29. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie

21. - 23. Februar 2019, Kantonsspital, CH-St. Gallen

Frühbucherrabatt bis 09.12.2018

Online-Anmeldung ab Oktober 2018 unter: www.onkologie.kssg.ch

Kursleitung: Prof. Dr. med. U. Güller, CH-St. Gallen; Prof. Dr. med. Ch. Driessen, CH-St. Gallen; Prof. Dr. med. L. Plasswilm, CH-St. Gallen; Prof. Dr. med. A. Ochsenbein, CH-Bern; Prof. Dr. med. J. Beyer, CH-Bern; Prof. Dr. med. A. Neubauer, DE-Marburg.

Kursinformation: Dieser jährliche, intensive Fortbildungskurs ist für onkologisch tätige Kliniker (Onkologen, Radiotherapeuten, Internisten) konzipiert. Mit praxisrelevanten Referaten, Mini-Symposien und interaktiven Meet-The-Expert-Sessions sowie Arbeitsgruppen werden wichtige Themen der aktuellen klinikorientierten Onkologie aufgegriffen.

Angefragte Akkreditierungen: CME, SGMO, SGIM, SRO und SGH-SSH

Informationen: Kantonsspital St. Gallen, Frau Gabi Laesser, Dept. Innere Medizin, Rorschacherstr. 95
CH-9007 St. Gallen, www.onkologie.kssg.ch, gabi.laesser@kssg.ch

Die Schweiz braucht bezahlbare Krebsmedikamente – heute und in Zukunft

Wenn von steigenden Medikamentenpreisen die Rede ist, werden als Beispiele meistens die neuen, hochpreisigen Therapien im Bereich Krebs und Immunologie genannt. Die enorme Preissteigerung belastet unser Gesundheitssystem. Insbesondere neue Krebsmedikamente werden immer teurer. Der gewaltige Preisanstieg führt zusehends zu Ungleichbehandlungen. Dass Krebsbetroffene gleichberechtigten Zugang zur bestmöglichen Behandlung haben, scheint selbstverständlich in einem Land wie der Schweiz mit einem hochentwickelten Gesundheitssystem. Die Realität sieht anders aus – hochpreisige Krebsmedikamente können auch in der Schweiz zu Rationierung führen und den gerechten Zugang für alle Krebsbetroffenen gefährden. Es stellt sich deshalb die Frage, was sich an der heutigen Preispolitik ändern muss.

Bundesrat Alain Berset musste auch für 2018 eine Erhöhung der Krankenkassenprämien verkünden. Seit der Einführung des Krankenversicherungsgesetzes 1996 haben sich die Prämien mehr als verdoppelt. Die Ursachen für den Anstieg sind, je nachdem welche Branchen oder Fachleute man fragt, unterschiedlich. Einigkeit herrscht darüber, dass der rasante Fortschritt in der Medikamentenforschung und -entwicklung einerseits gewünschte therapeutische Erfolge für Betroffene bringt, andererseits eine zunehmende Herausforderung für unser solidarisch finanziertes Gesundheitswesen darstellt. Und das Solidaritätsprinzip wird in Zukunft noch mehr herausgefordert: Die Zahl der Krebsbetroffenen wird beispielsweise aufgrund der demografischen Entwicklung stark ansteigen. Durch innovative und erfolgreiche neue Behandlungsmethoden können heute Betroffene mit Krebserkrankungen länger überleben. Krebs hat sich zur chronischen Erkran-

kung entwickelt. Eine kürzlich veröffentlichte Analyse¹ zeigt zwar, dass der Anteil der Krebsbehandlungen (gemessen an den direkten Kosten für Spitäler, Ärzte, Laboranalysen, Pflege oder Medikamente) im Vergleich zu den gesamten Gesundheitskosten relativ tief ist. Aber neue Krebsmedikamente werden immer teurer.

Kosten steigen unaufhaltsam an

Gemäss dem Helsana Arzneimittelreport² betrug im Jahr 2016 der prozentuale Anteil der Medikamentenkosten, gemessen an allen Grundversicherungsleistungen, 14.6%. Darin sind allerdings die stationär verabreichten Medikamente nicht enthalten. Die Gruppe «Krebs/Immunsystem» liegt seit 2013 an erster Stelle. Diese Medikamente machten 2016 beinahe ein Viertel der gesamten Medikamentenkosten aus – dabei entsprechen sie lediglich 1.5% aller Bezüge. Der Anstieg der Kosten ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass viele neue Therapien auf den Markt kommen und gleichzeitig die Kosten für neu zugelassene Medikamente unaufhaltsam ansteigen.

Der Medizin sind in den letzten fünfzig Jahren bedeutende Fortschritte im Kampf gegen den Krebs gelungen. Heute können in finanziell gut aufgestellten Ländern mit einem funktionierenden Gesundheitssystem wie der Schweiz mehr als die Hälfte der Krebsbetroffenen geheilt oder zunehmend erfolgreich behandelt werden. Krebsmedikamente sind der grosse Treiber der Pharmaindustrie. Patente verhelfen den Pharmaunternehmen zu Monopollstellungen und exklusiven Absatzmärkten. Regulierungsbemühungen, um die Kosten einzudämmen, laufen ins Leere, denn Verhandlungen mit Unternehmen, die ein Monopol haben, sind schwierig.

1. Wieser S, Riguzzi M, Pletscher M, Huber CA, Telser H, Schwenkglenks M (2017): How much does the treatment of each major disease cost? A decomposition of Swiss National Health Accounts. The European Journal of Health Economics

2. Helsana Arzneimittelreport 2017, <https://www.helsana.ch/docs/arzneimittelreport-2017.pdf>

Satte und unfaire Profite

Und dass die Pharmaindustrie die Preise losgelöst von den Forschungs- und Herstellungskosten ihrer Arzneien diktieren kann, sorgt für satte und unfaire Profite. Die Pharmaindustrie rechtfertigt die hohen Medikamentenkosten mit ihrem grossen Aufwand für Forschung und Entwicklung, doch in Tat und Wahrheit gibt sie deutlich mehr für Marketing aus. Die Grundlagenforschung, die zu Patenten führt, wird zudem weitgehend von der Öffentlichkeit bezahlt, da diese fast ausschliesslich an Universitäten und öffentlich finanzierten Instituten geleistet wird. Mit Verweis auf das Geschäftsgeheimnis weigern sich die Unternehmen, die wahren Entwicklungskosten öffentlich auszuweisen. Versuche in der Vergangenheit, Preisreduktionen in der Schweiz durchzusetzen, haben nur zu marginalen Preisabschlägen geführt. Oder Pharmaunternehmen haben beschlossen, die Produkte ganz von der Spezialitätenliste zu nehmen (z.B. Roche mit Perjeta 2014/2015).

Dieses Vorgehen führt in die Problematik der uneinheitlichen Bewilligung und Vergütung von Off-Label-Anwendungen. Bei Behandlungen mit Medikamenten ausserhalb ihrer Zulassung kann es abhängig von Wohnort oder Krankenkasse sein, ob einer Patientin oder einem Patienten eine oft überlebenswichtige Behandlung vergütet wird. Für Betroffene ist dies eine unhaltbare und ungerechte Situation. Die aktuelle Vergütungsregelung gemäss Art. 71a - 71d der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) führt dazu, dass die Versicherer vergleichbare Fälle unterschiedlich vergüten, weil sie verschiedene Nutzenbewertungsmodelle einsetzen, die Vertrauensärztinnen und -ärzte unterschiedliche Empfehlungen abgeben und sich die Pharmaunternehmen zu wenig und uneinheitlich an der Finanzierung der Kosten betei-

ligen. So gesehen hat die heutige Situation eine versteckte Rationierung zur Folge, weil beispielsweise Behandlungen willkürlich abgelehnt oder aufgrund des grossen bürokratischen Aufwands gar nicht erst beantragt werden.

Politik, Wirtschaft und Gesellschaft sind gefordert

Sinnvolle Therapien bei lebensbedrohlichen Erkrankungen wie bei Krebs dürfen aber auch in Zukunft nicht nur denjenigen Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen, welche sich diese Therapien finanziell leisten können. Solche Behandlungen sind Teil der solidarischen Grundversicherung und müssen allen Betroffenen zur Verfügung stehen. Daher braucht es fairen Zugang und bezahlbare Preise von Krebsmedikamenten. Die Politik muss ihre Verantwortung wahrnehmen. Die Interessen der Wirtschaft dürfen nicht über den Interessen der Menschen stehen. Neben der Kostenentwicklung muss auch der Nutzen in die Betrachtungen miteinbezogen werden. Es braucht bezahlbare Krebsmedikamente, deshalb müssen neue Lösungen für die Preisfindung für innovative Medikamente im Hochpreisbereich gefunden werden ebenso wie neue Lösungen für den Zulassungsbereich der Medikamente. Entscheidungsträger aus Politik, Wirtschaft und Gesellschaft sind gefordert. Der Helsana Arzneimittelreport 2017 zitiert Johann Wolfgang von Goethe (1749 – 1832): «Es ist nicht genug zu wissen – man muss auch anwenden; es ist nicht genug zu wollen – man muss auch tun.» Dem ist in dieser Sache nichts hinzuzufügen.

*Franziska Lenz, Leiterin Politik & Public Affairs
Krebsliga Schweiz, franziska.lenz@krebsliga.ch*

Kommentar der Redaktion

Zu diesem Thema siehe auch die in Nummer 01/2018 erschienenen Beiträge zur Zulassung von Krebsmedikamenten (SKB 38: 24-27, 2018).

Dank Apps und Webseiten besser mit der Krebserkrankung umgehen

Smartphone und Internet sind aus unserem Alltag nicht mehr wegzudenken. Auch in der onkologischen Behandlung sind sie auf dem Vormarsch. Forschende entwickeln Apps und Internetseiten, um die Behandlung und Betreuung von Patientinnen und Patienten zu verbessern. Doch helfen digitale Interventionen tatsächlich im Umgang mit der Krankheit?

Die Digitalisierung in der Medizin schreitet unaufhaltsam voran. Nicht nur werden medizinische Daten elektronisch ausgewertet und archiviert, vermehrt entstehen auch Webseiten und Apps, die die Betroffenen im Umgang mit ihrer Krankheit unterstützen sollen, sogenannte digitale Tools. Auch die Forschung zu digitalen Tools boomt, wie Rolf Marti, Leiter Forschung, Innovation & Entwicklung bei der Krebsliga Schweiz und Stiftung Krebsforschung Schweiz, bestätigt: «Bei uns wurden in den letzten Jahren immer mehr Forschungsgesuche zum diesem Thema eingereicht». Zusammen mit Manuela Eicher, Professorin für Pflegeforschung an der Universität Lausanne, hat er deshalb die Tagung «Digiself2018 – Selbstwirksamkeit digital fördern» initiiert. Das internationale Symposium fand am 8. Februar 2018 in Bern statt und war in die Nationale



Gilbert Zulian, Präsident der Krebsliga Schweiz, bei seiner Ansprache an die Teilnehmenden des Symposiums.

Strategie gegen Krebs (NSK) eingebettet. Am Vormittag bot das «Pre-Symposium Meet the Expert» Anbietern von wissenschaftlich erforschten digitalen Anwendungen die



Rolf Marti, Leiter Forschung, Innovation & Entwicklung der Krebsliga Schweiz und Stiftung Krebsforschung Schweiz.



Manuela Eicher, Professorin für Pflegewissenschaften an der Universität Lausanne, hat gemeinsam mit Rolf Marti die Tagung initiiert.

Gelegenheit, ihre Entwicklungen zu präsentieren. Am Nachmittag diskutierten renommierte internationale und nationale Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler den aktuellen Stand der Forschung. Zentrales Element dabei war die Frage nach dem Nutzen von digitalen Anwendungen: Fördern sie das Selbstmanagement und die Selbstwirksamkeit von Krebsbetroffenen?

Digitale Hilfsmittel zur Förderung der Selbstwirksamkeit

Eine eindeutige Antwort lieferte die Tagung nicht. Nur bei wenigen der vielen digitalen Anwendungen ist der Nutzen wissenschaftlich belegt. Die wenigen Daten aber, die es zu diesem Thema gibt, sind vielversprechend. Prof. Urte Scholz vom Psychologischen Institut der Universität Zürich erklärte den Tagungsteilnehmenden, dass solche Apps und Internetseiten das Selbstmanagement der Patientinnen und Patienten fördern und ihre Selbstwirksamkeit erhöhen. Personen mit hoher Selbstwirksamkeit sind eher davon überzeugt, eine Aufgabe erfolgreich meistern oder ein bestimmtes Verhalten ausüben zu können. Dies wiederum wirkt sich positiv auf das Gesundheitsverhalten, die Lebensqualität und den Umgang mit schweren Erkrankungen wie Krebs aus.

Dass digitale Tools auch einen klinischen Benefit haben, zeigte Prof. Ethan Basch in seinem Vortrag. Er entwickelte zusammen mit seinem Team ein digitales Tool, mit dem Patientinnen und Patienten ihre Symptome zu Hause erfassen können. Die Daten wurden automatisch an das Behandlungsteam weitergeleitet. Dadurch konnten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events) frühzeitig erkannt, unvorhergesehene Notfalleinweisungen reduziert, Kosten gespart und das Gesamtüberleben verlängert werden.

Vorsicht im Umgang mit medizinischen Daten geboten

In Holland ist man aufgrund der positiven Studienergebnisse und Erfahrungen im Praxisalltag bereits einen Schritt weiter. Prof. Irma Verdonck-de Leeuw von der Vrije Universiteit Amsterdam berichtete, dass aktuell Gespräche mit Krankenversicherern stattfinden, um den routinemässigen Einsatz von digitalen Tools im holländischen Klinikalltag zu planen. Gleichzeitig warnte Irma Verdonck-de Leeuw vor den Schattenseiten der Digitalisierung. Es besteht die Gefahr, dass Patientinnen und Patienten den direkten Kontakt zu Ärzten und Pflegenden verlieren. Vorsicht ist auch geboten im Umgang mit medizinischen Daten. Denn sobald Gesundheitsdaten das Spital verlassen und sich auf privaten Geräten wie Handys und Computer befinden, sind sie kaum mehr geschützt.

Trotz diesen Herausforderungen ist Rolf Marti von digitalen Tools überzeugt: «Digitale Anwendungen können Patientinnen und Patienten qualitativ gute Informationen bieten und sie gezielt lenken. Das ist besser als googeln». An der Tagung wurden verschiedene, sehr unterschiedlich aufgebaute Apps vorgestellt. Das App «CanRelax» beispielsweise bietet den Betroffenen Entspannungsübungen. Die Webseite «FertiOnco» hingegen richtet sich an junge Krebspatientinnen, um ihnen bei Entscheidungen hinsichtlich Fruchtbarkeitserhaltung zu helfen. Die Internetseite «RESTORE» wiederum enthält Informationen zur Krankheit sowie Berichte von anderen Betroffenen. Sie bietet zudem die Möglichkeit, Tagebuch zu führen und sich selber Ziele zu setzen.

Die Krebsliga und Krebsforschung Schweiz müssen sicherstellen, dass die digitalen Angebote qualitativ gut, wissenschaftlich fundiert und patientenfreundlich seien, ist Rolf Marti überzeugt. Die Tagung in Bern war ein erster Schritt in diese Richtung. Die nächsten Schritte sind bereits geplant. In einigen Wochen diskutieren die Verantwortlichen der «Nationalen Strategie gegen Krebs» zusammen mit dem Organisationskomitee der Tagung, wie sie sich weiter engagieren sollen.

Hinweis

Alle Informationen zur Tagung und die Video-Aufnahmen der Präsentationen sind einsehbar unter www.digiself2018.ch

SAKK plant den Einsatz von digitalen Tools in klinischen Studien

Auch die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) beschäftigt sich mit dem Thema «Digitalisierung». Der Einsatz eines digitalen Tools soll in einer der nächsten SAKK Studien, die entwickelt wird, berücksichtigt werden. Ziel ist es, dadurch die Nebenwirkungen einheitlicher und häufiger erfassen und deren Entwicklung über die Zeit genauer abbilden zu können. Gleichzeitig sollen ernste Komplikationen frühzeitig erkannt und die Anzahl Studienvisiten reduziert werden. Geplant ist der Einsatz von digitalen Tools in Phase-I-Studien und um die Lebensqualität und die Schmerzmessungen in Phase-II- und Phase-III-Studien zu erfassen.

Alexandra Uster, MSc ETH, Wissenschaftliche Mitarbeiterin Krebsliga Schweiz, alexandra.uster@krebsliga.ch

Autologe Transplantation beim Multiplen Myelom – Der frühe Vogel fängt den Wurm

Bernhard Gerber, Servizio di Ematologia, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Bellinzona

Die Hochdosistherapie mit Melphalan gefolgt von der Transplantation autologer Blutstammzellen (ASCT) erlebt zur Zeit ein Comeback in der Myelom-Therapie. Wie kann das sein? Wie kommt es, dass sich ein derart altmodischer Ansatz der zwar hochdosierten, aber wenig gerichteten Chemotherapie ausgerechnet in der Zeit der Präzisionsmedizin etabliert? Die Antwort auf diese Frage kommt aus Daten klinischer Studien: Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom (NDMM) leben auch im Jahr 2018 länger Progressions-frei und möglicherweise sogar insgesamt länger wenn sie *früh* eine oder zwei konsolidierende ASCT erhalten.

Der Stellenwert der ASCT – vor der Zulassung neuer Myelom-Medikamente

Erste Daten aus prospektiven randomisierten Studien (RCT), die einen Nutzen der Hochdosistherapie bei jungen Patienten mit NDMM dokumentieren, wurden Mitte der 90er Jahre von der Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) publiziert, und 7 Jahre später vom Medical Research Council UK (MRC) bestätigt [1, 2]. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) durch die ASCT betrug etwa ein Jahr in der MRC Studie. Spätere Untersuchungen konnten zwar teilweise diesen OS-Benefit nicht bestätigen, dennoch hat sich die ASCT bei NDMM Patienten ≤65 Jahre als Standardbehandlung durchgesetzt [3-5]. Unklar blieb, ob auch ältere Patienten (>65 Jahre) von einer ASCT profitieren [6, 7].

Der Stellenwert der ASCT – nach der Zulassung neuer Myelom-Medikamente

Als vor über zehn Jahren Medikamente mit neuem Wirkmechanismus Eingang in die Routinebehandlung von Myelom-Patienten hielten, bestand die Hoffnung, dass man durch deren Einsatz auf eine ASCT würde verzichten können. Vier RCT gingen bisher der Frage nach, ob die ASCT einer modernen Behandlung bei Patienten mit NDMM ≤65 Jahre tatsächlich noch überlegen sei. Eine erste Studie randomisierte die Patienten nach 4 Zyklen Lenalidomid und Dexamethason (Rd) entweder in eine Gruppe mit zwei konsolidierenden ASCT Zyklen

(MEL200), respektive in eine Kontrollgruppe mit sechs Zyklen Melphalan, Prednison und Lenalidomid (MPR) [8]. Sowohl PFS (43.0 vs. 22.4 Monate; HR 0.44; CI 0.32-0.61; $P<0.001$) als auch 4-Jahres OS (81.6% versus 65.3%; HR 0.55; CI 0.32- 0.93; $P=0.02$) favorisierten die ASCT Strategie. Eine zweite ähnlich konzipierte Studie untersuchte ebenfalls nach Rd Induktion die Rolle von zwei konsolidierenden Zyklen ASCT (MEL200) versus sechs Zyklen Cyclophosphamid, Lenalidomid und Prednison [9]. Wiederum sprachen sowohl PFS (43.3 vs. 28.6 Monate; HR 2.51, $P<0.001$) als auch 4-Jahres OS (86% vs. 73%; HR 2.40, $P=0.004$) für eine konsolidierende ASCT. Kritikpunkte an beiden Studien sind das gänzliche Fehlen eines Proteasom-Inhibitors, und die Wahl eines Konsolidationsarms, welcher einer alleinigen MP Behandlung bezüglich OS nicht sicher überlegen ist. Anders die IFM-2009 Studie, die ein intensives Induktions- und Konsolidationsregime basierend auf Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRD) untersuchte [10]. Nach 3 Zyklen VRD, erhielten die Patienten entweder fünf weitere Zyklen VRD oder aber eine ASCT (MEL200) gefolgt von 2 Zyklen VRD. In der ASCT Gruppe war erneut das PFS signifikant länger (50 vs. 36 Monate; HR 0.65; $P<0.001$), dies blieb aber ohne Einfluss auf das 4-Jahres OS (81% vs. 82%). Man geht davon aus, dass im VRD Arm die ASCT im Rezidiv mit zu dem guten OS beigetragen hat. 60% der insgesamt 350 nur mit VRD behandelten Patienten zeigten im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression. 83% dieser Patienten erhielten eine Rezidivtherapie, und von diesen wiederum 79% eine ASCT. Bei den restlichen 21% konnte meist wegen Krankheitsprogression keine ASCT durchgeführt werden. Die definitiven Daten zweier weiterer Studien, der US-Partnerstudie der IFM (DFCI 10-106; NCT01208662), und der europäischen Kollaborations-Studie (EMN02/HO95; NCT01208766) stehen aus. Die EMN02/HO95 Studie randomisierte die Patienten nach einer Induktionstherapie bestehend aus drei bis vier Zyklen VCD in einen Konsolidierungsarm mit entweder ein oder zwei Zyklen ASCT (MEL200) oder 4 Zyklen VMP. Die zweite Interimsanalyse dieser Studie wurde kürzlich präsentiert (ASH 2017, Abstract 397). Sie zeigte für die Patienten im ASCT Arm ein signifikant besseres

PFS und ein signifikant längeres OS in der Subgruppe der Hochrisikopatienten (R-ISS III und/oder Hochrisiko-Zytogenetik).

ASCT - Aus den folgenden Gründen sofort und nicht erst im Rezidiv

Weshalb das Unvermeidliche hinauszögern?

Da es sich beim Multiplen Myelom um eine Krankheit handelt, die nur in den seltensten Fällen geheilt werden kann, ist es nur eine Frage der Zeit, bis die Patienten ein Rezidiv erleiden. Weshalb also sollen wir das Risiko eingehen, dass wir Patienten, die früher oder später sowieso eine ASCT erhalten werden, durch eine unnötige Verzögerung für diese effektive Therapie verlieren? Der Verzicht auf eine ASCT in der ersten Therapielinie kann meines Erachtens dann sinnvoll sein, wenn man auch in der Rezidivtherapie auf die ASCT verzichten könnte. Aktuell fehlen aber Studiendaten, die eine komplett ASCT-freie Strategie mit der Standardtherapie inkl. ASCT verglichen hätten.

Das Fehlen prädiktiver Faktoren

Wir alle kennen NDMM Patienten, die auch ohne ASCT jahrelang bestens und ohne weitere Therapie leben, eventuell sogar nur in einer partiellen Remission. Noch fehlen aber prädiktive Faktoren, die es uns erlauben würden, diese Patienten sicher zu identifizieren und die Therapie (inkl. ASCT) danach zu steuern. Wir wissen einzig, dass Patienten mit Hochrisiko-MM von einer intensiven Therapiestrategie profitieren [11]. Und wir wissen, dass MRD-negative Patienten generell eine bessere Prognose haben, ungeachtet der Therapiestrategie, die zur MRD Negativität geführt hat [12].

Die Bedeutung des PFS

Manch einer mag ob einer Verbesserung des PFS wenig beeindruckt sein. Ich aber finde, dass auch eine Verbesserung des PFS beim MM einen Stellenwert hat. Erstens, da die Patienten dadurch eine realistische Chance auf eine längere wahre Therapie-Pause haben, was sich sowohl auf die individuelle Lebensqualität, als auch auf die Gesundheitskosten günstig auswirken kann. Zweitens, da einem jedes Herausögern der Krankheitsprogression in einer Zeit des raschen medizinischen Fortschrittes Zugang zu noch effektiveren Therapien im Rezidiv ermöglicht [13].

Die Tumorbilogie

Die Tiefe der Remission, die durch die Erstlinientherapie erreicht wird, ist ein Surrogat für das OS [12]. Kombinationstherapien, die eine ASCT enthalten, führen generell zu einem besseren Therapieansprechen und zu einer tieferen Remission [10]. Man geht davon aus, dass der sequentielle Einsatz unterschiedlicher Therapieelemente (inkl. ASCT) der intratumoralen klonalen Heterogenität am ehesten gerecht wird [14, 15]. Deshalb ähneln aktuelle Therapieansätze konzeptuell den Strategien, die wir sonst

eher von der Therapie z.B. der akuten lymphoblastischen Leukämie oder der NDMM Therapie der Arkansas Gruppe kennen, d.h. mit den Elementen Induktion, ASCT, Konsolidation und Erhaltungstherapie [16].

Offene Fragen

Der frühe Vogel fängt also den Wurm. Andere Fragen rund um die ASCT sind hingegen noch offen.

Wer qualifiziert eigentlich für eine ASCT?

Diese grundsätzliche Frage ist nicht geklärt. Fest steht, dass eine fixe Altersgrenze dem einzelnen Patienten nicht gerecht wird, da die ASCT auch für ältere Patienten recht sicher ist. In einer kürzlich erschienenen EBMT Analyse betrug die 100-Tage Mortalität bei <40 Jährigen 0.7% und bei ≥70 Jährigen 2.4% [17]. Die DSMM XIII Studie (NCT01090089) wird möglicherweise Aufschluss über den Stellenwert der ASCT bei «fitten» NDMM Patienten zwischen 60-75 Jahren geben und somit die Frage des chronologischen Alters als ASCT Entscheidungskriterium klären. Diese prospektive randomisierte Phase 3 Studie vergleicht Rd mit Rd + ASCT (2x MEL140). Mir sind allerdings keine prospektiven Studien bekannt, welche sich speziell der Frage der generellen Eignung der Patienten für eine ASCT gewidmet hätten, und so beruhen Empfehlungen bezüglich dieser wichtigsten Therapieentscheidung für NDMM Patienten weiterhin weitestgehend auf unserem Bauchgefühl, und dem Bauchgefühl von internationalen Experten [18].

Kann man die Hochdosistherapie noch verbessern?

MEL200 ist mindestens so effektiv wie MEL140 + Ganzkörperbestrahlung (8 Gy) und deshalb das aktuell bevorzugte Konditionierungs-Regime [19]. Zurzeit werden zahlreiche neue Konditionierungsansätze untersucht: In Phase 3 Studien z.B. MEL200 vs Busulfan/MEL (NCT01916252, NCT01413178).

Eine oder zwei?

Dies ist wohl aktuell in den meisten Transplantationszentren eine viel diskutierte Frage. In Zeiten vor den neuen Myelom-Medikamenten galt generell, dass Patienten, die nach einer ersten ASCT nicht mindestens eine sehr gute partielle Remission erreichen, am meisten von einer zweiten ASCT profitieren [20]. Gepoolte Daten von vier neueren prospektiven europäischen Studien von Patienten mit Bortezomib-haltiger Induktion, zeigten einen PFS- und OS-Vorteil der doppelten ASCT v.a. bei Patienten mit t(4;14) und/oder del(17p), die nach der Induktionstherapie nicht in CR waren (ASH 2013, abstract 767). Präliminäre Daten der EMN02/HO95 Studie (ASH 2017, abstract 401) zeigen ebenfalls einen PFS und OS Benefit mit doppelter ASCT Konsolidation, speziell auch für Patienten mit R-ISS II und III und/oder Hochrisiko-Zytogenetik. Im Gegensatz dazu fand die US-amerikanische BMT CTN 0702 - StaMI-

NA Studie (NCT01109004) keinen Vorteil einer zweiten ASCT gegenüber der alleinigen Lenalidomid-Erhaltungstherapie (ASH 2016, LBA-1), wobei die Art der Induktionstherapie (> 50% VRD), die Dauer der Induktionstherapie (2-12 Zyklen) und die fehlende Adhärenz für die doppelte ASCT (30% drop-out) den fehlenden Nutzen der zweiten ASCT wohl teilweise erklären können. Wir warten auf die definitive Publikation der Daten.

Personalisierte Medizin?

Es fehlen in der NDMM Behandlung aktuell strategische Trials, welche das Behandlungskonzept an Biomarker, Patientenfaktoren oder Therapieansprechen anpassen würden. Zukünftige Studien müssten klären, ob ältere Patienten ebenfalls von einer ASCT profitieren, ob Patienten mit anhaltender MRD-negativer CR keine ASCT erhalten sollen und ob generell mit noch besseren Induktionstherapien auf die ASCT ganz verzichtet werden kann.

Was bringt die Zukunft?

Sicher bleibt die Hochdosistherapie in den nächsten Jahren in der einen oder anderen Form Bestandteil der zellulären Therapie, sei dies für autologe Stammzellen oder z.B. für CAR-T Zellen. Wir werden sehen, ob Kombinationen neuer Immuno-Chemotherapien in Zukunft die klassische ASCT ablösen werden.

Schlussfolgerung

Die frühe konsolidierende Hochdosistherapie mit ein bis zwei Zyklen MEL200 und ASCT bleibt auch im Jahr 2018 noch die beste Wahl für «fitte» Patienten mit NDMM.

Literatur

1. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med 335: 91-97, 1996.
2. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 348: 1875-1883, 2003.
3. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 23: 9227-9233, 2005.
4. Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood 106: 3755-3759, 2005.
5. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. J Clin Oncol 24: 929-936, 2006.
6. Palumbo A, Triolo S, Argentino C, et al. Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. Blood 94: 1248-1253, 1999.
7. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet 370: 1209-1218, 2007.
8. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 371: 895-905, 2014.
9. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 16: 1617-1629, 2015.
10. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med 376: 1311-1320, 2017.
11. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood 127: 2955-2962, 2016.
12. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. JAMA Oncol 3: 28-35, 2017.
13. Kohler M, Greil C, Hudecek M, et al. Current developments in immunotherapy in the treatment of multiple myeloma. Cancer 2018 Feb 6. doi: 10.1002/cncr.31243. [Epub ahead of print]
14. Landgren O, Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. J Intern Med 281: 365-382, 2017.
15. Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. Nat Rev Cancer 17:543-556, 2017.
16. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. The Arkansas approach to therapy of patients with multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol 20: 761-781, 2007.
17. Auner HW, Szydlo R, Hoek J, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. Bone Marrow Transplant 50: 209-215, 2015.
18. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. Haematologica 103: 197-211, 2018.
19. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. Blood 99: 731-735, 2002.
20. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 349: 2495-2502, 2003.

Korrespondenz:

Dr. med. Bernhard Gerber
Medico Caposervizio Ematologia
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI)
ORBV, Sede: San Giovanni, CH-6500 Bellinzona
bernhard.gerber@eoc.ch

Die autologe Transplantation in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms – ein alternativloses Konzept?

Panagiotis Samaras, Onkozentren Hirslanden und Zürich, Zürich

Auch im Zeitalter der neuen sehr wirksamen Substanzen gilt die Hochdosismethode mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) gemäss internationalen Empfehlungen nach wie vor als integraler Bestandteil der Erstlinientherapie junger «fitter» Patienten [1]. Aber ist dieses Konzept tatsächlich, um ein modernes (Un)Wort zu gebrauchen, alternativlos? Oder gibt es Situationen, in denen man auf eine primäre Transplantation auch verzichten und sie eventuell aufsparen kann für den Moment, in dem sie wirklich benötigt wird? Gerade die Zielgruppe der fitten, jüngeren Patienten, die mitten im Leben steht und oftmals sehr stark in ihrem familiären und beruflichen Alltag eingebunden ist, hinterfragt zu Recht die imminente Notwendigkeit dieser Behandlung kritisch, da eine ASZT einen mehrwöchigen stationären Krankenhausaufenthalt und eine noch längere, sich daran anschliessende Rekonvaleszenzzeit erfordert. Auch wenn die Prozedur mittlerweile sicher in erfahrenen Zentren mit einem sehr geringen Mortalitätsrisiko durchführbar ist, sollte man auch nicht das geringe, aber potentiell sehr schwerwiegende Risiko einer sekundären AML/MDS nach hochdosiertem Melphalan unerwähnt lassen. Um die Frage der Notwendigkeit einer ASZT im Rahmen der Erstbehandlung zu beleuchten, müssen wir in die aktuelle Studienlandschaft eintauchen und die verfügbaren Daten aus verschiedenen Blickwinkeln betrachten.

Die Datenlage

Bereits vor dem Aufkommen der neuen Substanzen wurde die Frage nach dem Stellenwert der ASZT in verschiedenen Studien hinterfragt. Eine etwas ältere Meta-Analyse, in der die autologe Transplantation mit einer alleinigen konventionellen Chemotherapie verglichen wurde, konnte zwar eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS), nicht aber des Gesamtüberlebens (OS) dokumentieren [2]. Auch eine aktuelle Meta-Analyse, in der neue Studien mit neuen Substanzen ebenfalls mit in die Analyse aufgenommen wurden, ist zum gleichen Ergebnis gekommen [3]. Die Autoren folgern basierend auf ihren Ergebnissen, dass ein Aufschub der Transplantation bis zum Rezidiv bei ausgewählten Patienten gerechtfertigt ist.

Schauen wir uns die aktuelleren randomisierten Studien im Einzelnen an. Eine italienische Phase 3 Studie von Palumbo und Kollegen hat bereits eine neue Substanz in die Behandlung aufgenommen. Die Patienten erhielten Lenalidomid und Dexamethason (RD) als Induktion und danach entweder eine autologe Transplantation oder eine konventionelle Therapie mit Lenalidomid, Melphalan und Prednison (MPR). In dieser Studie konnte sowohl eine Verbesserung des PFS als auch des OS dokumentiert werden. Man muss aber einschränkend erwähnen, dass nach heutigen Gesichtspunkten weder die Induktionstherapie (RD) noch das konventionelle Therapieschema (MPR) ausreichend effektive Regime darstellen, da ein Proteasominhibitor nicht in das Behandlungsregime mit aufgenommen wurde [4].

Die kürzlich publizierte französische Studie IFM 2009 hat hingegen eine nach heutigen Kriterien sehr effektive Kombination eingesetzt. Alle Patienten erhielten Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (VRD) entweder 3x als Induktion vor autologer Transplantation, gefolgt von zwei weiteren Zyklen als Konsolidation, oder sie erhielten 8 Zyklen VRD allein. Im Falle eines Rezidivs wurde die Transplantation im Sinne eines verzögerten Einsatzes durchgeführt. In dieser Studie konnte zwar ebenfalls eine Verbesserung des PFS durch die unmittelbar durchgeführte Transplantation festgestellt werden, aber keine Verbesserung des 4-Jahres OS (81 versus 82%). Die Autoren folgern daraus, dass die Transplantation im Rezidiv ein vergleichbares Ergebnis erzielt. Insgesamt haben 60% der Patienten aus dem konventionellen Behandlungsarm während des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv erlitten. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass 40% der Patienten auch nach 4 Jahren weiterhin progressionsfrei geblieben sind, obwohl sie noch keine Transplantation erhalten haben. Dieses Ergebnis lässt aufhorchen und zeigt, dass einem signifikanten Teil der Patienten die intensivere Primärbehandlung längerfristig oder vielleicht sogar gänzlich erspart bleiben kann. Von den 60% der Patienten, die ein Rezidiv nach der konventionellen Erstlinientherapie entwickelt haben, konnten knapp 80% mittels einer ASZT «gerettet» werden und wiesen ein vergleichbar gutes Ge-

samtüberleben auf [5]. In einer translationalen Substudie der IFM 2009 wurde der MRD-Status der Patienten mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) nach Abschluss der Therapie evaluiert. Patienten mit MRD-Negativität hatten ein bemerkenswert langes 3-Jahres PFS von über 90%, unabhängig davon, ob die Patienten eine ASZT erhalten haben oder nicht [6].

Eine weitere, kürzlich vorgestellte europäische Studie (EMN 02) hat neben weiteren Fragen auch das Konzept primäre gegenüber verzögerte Transplantation beleuchtet. Die Patienten erhielten Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD) als Induktion, und dann entweder eine oder zwei autologe Transplantationen oder eine konventionelle Intensivierung mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP). Hier zeigte sich ebenfalls eine PFS Verbesserung, aber das OS konnte nur bei Hochrisikopatienten durch die ASZT günstig beeinflusst werden. Bei diesen Patienten scheint somit der Stellenwert einer frühen ASZT im Vergleich zur Gesamtkohorte höher zu sein [7-9]. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass eine zunehmend personalisierte Herangehensweise die bisherige Behandlungspraxis in naher Zukunft ändern könnte, da offensichtlich nicht alle Patienten von vornherein die gleiche Therapie benötigen.

In der randomisierten Phase 3 Studie SWOG 0777 wurde VRD als Erstlinientherapie eingesetzt und gegen RD verglichen. Die Durchführung einer ASZT war dabei nicht zwingend im Rahmen der Erstlinienbehandlung vorgegeben. Bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums hatten etwa 10% der Patienten die Studie nach stattgehabter ASZT verlassen und wurden zu diesem Zeitpunkt zensuriert. Die Behandlung mit VRD führte im Vergleich zu RD zu einer signifikanten PFS und OS Verbesserung. Dieses Resultat bestätigt, dass eine effektive Kombinationstherapie, idealerweise mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator, das Gesamtüberleben der Patienten in der Erstlinienbehandlung verbessern kann. Dies auch ohne primäre ASZT, die zunächst zurückgestellt werden kann [10].

In kleineren Studien, die bereits Substanzen der neuesten Generation eingesetzt haben, konnten auch ohne den Einsatz einer ASZT die bislang höchsten CR-Raten und hervorragende PFS-Daten dokumentiert werden. So konnte mit der Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRD) in einer Phase 1/2 Studie eine stringente CR in über 60% der Patienten erzielt werden, und das 2-Jahres PFS lag bei 92% [11]. In einer weiteren Studie mit KRD als Primärtherapie wurde auch der MRD Status der Patienten sowohl mittels Durchflusszytometrie (FACS) als auch mittels NGS evaluiert. Eine MRD-Negativität konnte bei 100% (FACS) resp. 67%

(NGS) aller Patienten erzielt werden, mit einem 1-Jahres PFS von 100% für die MRD negativen Patienten [12]. Eine rezente Meta-Analyse hat schliesslich bestätigen können, dass eine gute und möglichst tiefe Remission ein sehr guter Surrogatmarker für das Gesamtüberleben ist, und zwar unabhängig davon, welche Therapie hierzu eingesetzt wurde [13].

Schlussfolgerungen

Was kann man nun aus diesen Daten für Schlüsse ziehen, mit einem speziellen Augenmerk auf die aktuelle Situation in der Schweiz? Ich gelange zu dem Schluss, dass nicht alle Patienten immer die gleiche Behandlung benötigen. Mit der Verfügbarkeit neuer und sehr wirksamer Substanzen - zu nennen sind neben den PIs und IMiDs auch die monoklonalen Antikörper (z.B. Daratumumab, Elotuzumab) sowie neue, zielgerichtete Zelltherapien (CAR-T-Zellen) - wird sich die Behandlung wegbewegen vom Konzept «Alle erhalten das Gleiche» und vielmehr in Richtung einer personalisierten Therapie hin entwickeln. Dabei müssen sowohl die Bedürfnisse und körperlichen Eigenschaften des Patienten, als auch die Myelom-Biologie - hier insbesondere das zytogenetische Profil der Erkrankung für die Therapiewahl - berücksichtigt werden. In einer idealen Welt, in der dem behandelnden Arzt alle bereits in grossen Studien getesteten Substanzen zur Verfügung stehen, könnten Patienten mit einem hochwirksamen Induktionsregime unter Verwendung mehrerer neuer Substanzen in eine sehr tiefe Remission gebracht werden, die in einem standardisierten und validierten NGS-Labor mittels MRD-Testung dokumentiert wird. In dieser Situation wäre, glaubt man den bisherigen Studiendaten, eine ASZT nicht mehr im Rahmen der Primärtherapie nötig und bliebe allenfalls noch Patienten mit einem schlechteren Ansprechen oder, gemäss den EMN02 Daten, einem zytogenetischen Hochrisikoprofil bzw. einem R-ISS Stadium III vorbehalten. Ohne auf die gesundheitspolitischen Hintergründe näher eingehen zu wollen, sieht die Realität leider anders aus: Der Arzt verbringt seine Zeit damit, Kostengutsprachen zu schreiben und hofft, dem Patienten wenigstens VRD in erster Linie geben zu können. Auch gehört die MRD-Testung bislang noch nicht zum Standardrepertoire in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Und wenn im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv auftritt, dann gleicht es oft einer Lotterie, welche Kombinationsbehandlung der Patient letztlich erhalten darf. Solange sich an dieser Realität nichts ändert, wird die ASZT weiterhin ein integraler Bestandteil der Erstlinientherapie bleiben. Dies aber nicht aufgrund aller derzeit verfügbaren Studiendaten, sondern alleine aufgrund einer limitierten Zugänglichkeit zu neuen Substanzen als auch Behandlungskonzepten.

Literatur

1. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica* 103: 197-211, 2018.
2. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 183-196, 2007.
3. Jain T, Sonbol MB, Firwana B, et al. High dose chemotherapy with early autologous stem cell transplantation compared to standard dose chemotherapy or delayed transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *BMT Tandem Meetings*, Salt Lake City 2018; abstract 24.
4. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 371: 895-905, 2014.
5. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 376: 1311-1320, 2017.
6. Avet-Loiseau H, Corre J, Lauwers-Cances V, et al. Evaluation of minimal residual disease (MRD) by next generation sequencing (NGS) is highly predictive of progression free survival in the IFM/DFCI 2009 trial. *Blood* 126: abstract 191, 2015.
7. Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, et al. Intensification therapy with bortezomib-melphalan-prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: An intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 128: abstract 673, 2016.
8. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, et al. Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): A randomized phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 128: abstract 242, 2016.
9. Cavo M, Hájek R, Pantani L, et al. Autologous stem cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone for newly diagnosed multiple myeloma: Second interim analysis of the phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood* 130: abstract 397, 2017.
10. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389: 519-527, 2017.
11. Jakubowiak AJ, Dytfield D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 120: 1801-1809, 2012.
12. Korde N, Roschewski M, Zingone A, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol* 1: 746-754, 2015.
13. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: A meta-analysis. *JAMA Oncol* 3: 28-35, 2017.

Korrespondenz:

Dr. med. Panagiotis Samaras
 FMH Medizinische Onkologie und Innere Medizin
 Onkozentren Hirslanden Zürich
 Witellikerstrasse 40, CH-8032 Zürich
 psamaras@onkozentrum.ch



BCC 2019

16th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2019

Primary Therapy of Early Breast Cancer
Evidence, Controversies, Consensus

20–23 March 2019, Vienna/Austria



Opening Registration June 2018

Information, Consensus 2017 and more on
www.oncoconferences.ch/bcc



st. gallen oncology
conferences



Contribution of molecular profiling in the management of primary brain tumors

Patrick Roth and Michael Weller

Department of Neurology, Brain Tumor Center and Comprehensive Cancer Center Zurich
University Hospital and University of Zurich, Zurich, Switzerland

Background

The last 10 years have seen a remarkable increase in the understanding of the biology of numerous primary brain tumors. This is also reflected by the most recent edition of the World Health Organization (WHO) classification of tumors of the central nervous system (CNS) which was released in 2016. In the new WHO classification, CNS tumors are not only categorized based on histopathological features but for the first time also by additional molecular parameters [1]. Within the last decade, numerous high-throughput analyses, e.g. within the Cancer Genome Atlas (TCGA) project [2], have been performed for different brain tumor entities. It can be safely assumed that the current edition of the WHO classification represents only the first step towards a detailed molecular characterization of many brain tumors and already now a plethora of specific molecular alterations in different CNS tumors has been recognized which have not yet entered the WHO grading system. In this overview, we summarize some key findings on the molecular level in the most common primary brain tumors with a particular focus on those alterations that are helpful for diagnostic purposes and clinical decision-making.

Diffuse Gliomas

A cornerstone in the molecular subclassification of gliomas was the identification of mutations in the *isocitrate dehydrogenase* (IDH) 1 and 2 genes. Sequencing revealed that the majority of WHO grade II and approximately 60% of all WHO grade III gliomas harbor a mutation in either of the 2 genes [3]. In contrast, only a minority of glioblastomas displays an IDH mutation [4]. Because of their uniform presence across the tumor cell population in IDH mutation-positive tumors, IDH mutations are regarded as an early event during gliomagenesis. Across all WHO grades, IDH-mutated gliomas have a better prognosis than their counterparts with IDH wild-type genes with similar histology [5]. IDH-mutant tumors are now generally considered to represent different disease entities, potentially overruling histological appearance, and the role of WHO grading versus that of other molecular markers within the tumor groups defined by IDH mutation status needs to be reassessed.

According to the new WHO classification, a 1p/19q co-deletion, also referred to as *loss of heterozygosity* (LOH)

1p/19q, is mandatory to render the definite diagnosis of an oligodendroglial tumor. LOH 1p/19q is probably always associated with an IDH mutation. 1p/19q-codeleted tumors have a better prognosis than 1p/19q-intact gliomas and the predictive role of a 1p/19q co-deletion for benefit from polychemotherapy using procarbazine, vincristine and lomustine (PCV) has been shown repeatedly in WHO grade III grade tumors [6, 7] and more recently in WHO grade II tumors [8].

In addition to these two major diagnostic markers stressed in the new WHO classification, IDH and 1p/19q codeletion status, the methylation status of the promoter region of the O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) gene continues to impact clinical decision making in patients with diffuse gliomas of adulthood. MGMT confers resistance to alkylating agents such as temozolomide by removing treatment-induced DNA lesions [9]. It is now widely accepted that MGMT promoter methylation predicts benefit from alkylating agent chemotherapy in glioblastoma. There may also be a predictive role for MGMT in IDH wild-type lower-grade gliomas, but possibly not in IDH-mutated tumors [10]. Testing for MGMT status is done by methylation-specific PCR or by pyrosequencing. Since there is no alternative to temozolomide in the first-line setting and since temozolomide is commonly well tolerated, younger patients with newly diagnosed glioblastoma are still treated with a combination of radiotherapy and temozolomide chemotherapy independent of the MGMT promoter methylation status, although clinical trials with omission of temozolomide in the first-line setting for patients with tumors without MGMT promoter methylation are increasingly considered an option [11]. However, MGMT is a clinically useful marker for therapeutic decision making in elderly and frail patients who may not be eligible for combined modality treatment [12-14].

The comprehensive molecular profiling of gliomas has revealed many other biological alterations which are increasingly used for diagnostic purposes. This includes mutations in the promoter region of the gene encoding *telomerase reverse transcriptase* (TERT) as well as mutations in the *α-thalassemia/mental-retardation-syndrome-X-linked* (ATRX) gene which are frequently found in oligodendrogliomas and glioblastomas (TERT) respectively IDH-mutant astrocytic tumors (ATRX) [15, 16]. Furthermore,

the newly defined group of «diffuse midline gliomas» is characterized by mutations in the H3F3A gene [17].

Other gliomas

Pilocytic astrocytomas

Pilocytic astrocytomas are rare in adults but represent frequent CNS tumors in the pediatric population. Similar to diffuse gliomas, their molecular landscape has been described in detail. Pilocytic astrocytomas may be considered a single-pathway disease with virtually all tumors harboring alterations in the *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) pathway [18]. The most frequent finding is a fusion between the *KIAA1549* gene and the *BRAF* oncogene but there are also other mechanisms resulting in a MAPK activation. Targeting the activated pathway, e.g. by *mitogen-activated protein kinase kinases* (MEK) inhibitors, is currently explored as a novel therapeutic approach in clinical trials.

Gangliogliomas and pleomorphic xanthoastrocytomas

BRAF mutations have been described in a subgroup of gangliogliomas and xanthoastrocytomas. Similar to pilocytic astrocytomas, molecular testing for the activating BRAF mutation V600E is warranted in patients with progressive tumors that are no longer eligible for surgery or radiation therapy. Several case reports and retrospective series suggest that BRAF inhibition with vemurafenib or dabrafenib may result in clinically relevant anti-tumor activity [19].

Ependymomas

Ependymomas have been reclassified based on three different localization patterns in the CNS: supratentorial, posterior fossa and spinal, as well as based on DNA methylation profiling, resulting in 9 subgroups of ependymal tumors [20]. The 2016 WHO classification has only partially incorporated these novel findings. The presence of an oncogenic fusion between *RELA* and *C11orf95* indicates a supratentorial tumor with poor prognosis that is more frequent in children than in adults. Similar to other brain tumors, it can be expected that the detailed genetic profiling of ependymomas will result in a further segregation of these tumors into specific subgroups.

Subependymal giant cell astrocytomas

Subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) are typically found in patients affected by tuberous sclerosis complex (TSC). This disease is characterized by a dysregulation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway because of an alteration in the *TSC1* or *TSC2* gene. mTOR inhibition using drugs such as everolimus has emerged as a powerful therapeutic approach that results in a reduction of SEGA volume and sustained growth inhibition in the majority of patients [21].

Meningiomas

Meningiomas account for approximately 35% of all primary brain tumors. They are mostly benign tumors that

can be cured by surgical resection. However, some of these tumors display histological features of malignancy and also meningiomas categorized as WHO grade I tumors may recur and rarely cause distant metastasis. In the last few years, several reports have described a set of gene mutations that are frequently found in meningiomas including mutations in *AKT1*, *SMO*, *TRAF7*, *KLF4* and *PIK3CA* [22–24]. Some of these mutations correlate with histological subtypes and tumor localization in the brain [25]. So far, testing for these molecular alterations is not yet part of the standard diagnostic. However, since mutations in the *AKT1* or *SMO* gene may be *actionable*, genetic testing should be considered in patients who have run out of standard treatment options. It needs to be awaited whether the first successful reports on targeted therapy for patients with progressive meningioma [26] can be translated into standard treatment options in the future.

Craniopharyngiomas

The genetic profiling of craniopharyngiomas has identified distinct molecular alterations that are associated with the well-known histopathological subgroups. Adamantinomatous craniopharyngiomas typically harbor a mutation of the beta-catenin gene (*CTNNB1*). Papillary craniopharyngiomas do not display this mutation but virtually all have a *BRAF*^{V600E} mutation [27]. The latter may represent a novel therapeutic target and clinical trials exploring the activity of BRAF inhibitors are ongoing.

Medulloblastomas

Medulloblastoma is typically located in the cerebellum and more frequently diagnosed in children than in adults. The molecular characterization of these tumors has resulted in 4 different subgroups based on activations in the wingless (WNT) or sonic hedgehog (SHH) pathway as well as the groups 3 and 4 [28]. Medulloblastomas with an alteration in the WNT pathway have the best prognosis [29]. In the SHH subgroup, mutations in the p53 gene are associated with a particularly poor prognosis. Beyond its prognostic role, the molecular profiling may also be increasingly used for therapeutic decision-making. SHH-activated tumors may be sensitive to SMO inhibitors which may be used as an experimental treatment strategy in patients who have no further established treatment options.

Summary and outlook

High-throughput studies have paved the road for a detailed understanding of the molecular landscape of many brain tumors. Currently, only a small proportion of detectable molecular alterations is clinically relevant for diagnostic and therapeutic purposes. Assessing the IDH and 1p/19q status is mandatory to render the diagnosis of an astrocytic or oligodendroglial tumor. Similarly, testing for the presence of a *KIAA1549*:*BRAF* fusion or H3F3A

mutation allows for increased diagnostic accuracy in some patients. The MGMT promoter methylation status can be used for clinical decision-making, particularly in patients with IDH wild-type tumors who are not eligible for combined modality treatment. Although in-depth molecular characterization of brain tumors is feasible within a reasonable time and exhibits profound diagnostic power [30], the number of actionable molecular alterations with an impact on therapeutic decisions is still limited. However, not only in gliomas but also other brain tumors such as meningiomas and medulloblastomas, further developments in the molecular characterization of these neoplasms as well as the emergence of novel drugs will result in more personalized and patient-tailored treatment approaches in the next years.

References

- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131: 803-820, 2016.
- Cancer Genome Atlas Research N, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 372: 2481-2498, 2015.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360: 765-773, 2009.
- Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321: 1807-1812, 2008.
- Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 120: 707-718, 2010.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31: 337-343, 2013.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31: 344-350, 2013.
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 374: 1344-1355, 2016.
- Weller M, Stupp R, Reifenberger G, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 6: 39-51, 2010.
- Wick W, Meisner C, Hentschel B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 81: 1515-1522, 2013.
- Weller M. Where does O(6)-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation assessment place temozolomide in the future standards of care for glioblastoma? *Cancer* 124: 1316-1318, 2018.
- Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 376: 1027-1037, 2017.
- Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 707-715, 2012.
- Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 916-926, 2012.
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 372: 2499-2508, 2015.
- Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an «integrated» diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 129: 133-146, 2015.
- Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 22: 425-437, 2012.
- Jones DT, Hutter B, Jager N, et al. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 45: 927-932, 2013.
- Chamberlain MC. Salvage therapy with BRAF inhibitors for recurrent pleomorphic xanthoastrocytoma: a retrospective case series. *J Neurooncol* 114: 237-240, 2013.
- Pajtlér KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 27: 728-743, 2015.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol* 15: 1513-1520, 2014.
- Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet* 45: 285-289, 2013.
- Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 339: 1077-1080, 2013.
- Reuss DE, Piro RM, Jones DT, et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathol* 125: 351-358, 2013.
- Abdalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol* 18: 649-655, 2016.
- Weller M, Roth P, Sahm F, et al. Durable Control of Metastatic AKT1-Mutant WHO Grade 1 Meningothelial Meningioma by the AKT Inhibitor, AZD5363. *J Natl Cancer Inst* 109: 1-4, 2017.
- Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet* 46: 161-165, 2014.
- Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123: 465-472, 2012.
- Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 11: 714-722, 2014.
- Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555: 469-474, 2018.

Correspondence:

PD Dr. Patrick Roth
Department of Neurology
University Hospital Zurich and University of Zurich
Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zurich
patrick.roth@usz.ch

Primary Central Nervous System Lymphoma

Teresa Calimeri, Andrés J. M. Ferreri

Lymphoma Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy

Primary central nervous system (CNS) lymphoma is an aggressive neoplasm with peculiar biological and clinical characteristics, accounting for 2-3% of all non-Hodgkin's lymphoma cases but in increasing incidence particularly for elderly patients. It exhibits a worse prognosis with respect to other lymphomas comparable for stage and/or histological type [1]. It is often categorized as diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), exclusively localized within the central nervous system (CNS): brain, cranial nerves, eyes, meninges, cerebrospinal fluid (CSF) and spinal cord [2].

Disease may present with abrupt onset of focal neurologic defects or seizures urging to perform a brain computerized tomography scan or nuclear magnetic resonance imaging (MRI) [3]. More often a sub-acute development of cognitive decline and/or personality changes (related to neoplastic mass effect and/or increased intracranial pressure) may occur, causing even months of diagnostic delay due to misleading hypothesis of psychiatric or degenerative neurologic disorder. Ocular symptoms may also develop: the involvement of retina, choroid or vitreous results in floaters and/or blurred vision, either isolated or shared with the former neurologic deficits [4].

The essential diagnostic tool to define site and extension of disease is MRI. Common findings are intense and homogeneously enhancing single (70%) or multiple lesions (30%) with surrounding edema, usually located in periventricular areas and/or deep grey matter [3]. Indeed, unusual MRI findings have been reported, especially in immunocompromised (mainly HIV+) patients. Differential diagnosis includes high-grade gliomas, infectious diseases such as toxoplasmosis (particularly in immunocompromised patients), subacute infarction, vasculitis and demyelinating lesions. In an attempt to increase diagnostic specificity, other imaging techniques such as FDG-PET, diffusion tensor imaging, dynamic susceptibility contrast MRI (DSC-MRI) and proton MR spectroscopy have been proposed [5]. Unfortunately, although suggestive, MR images are not specific enough to avoid brain biopsy. Effectively, tissue sampling, preferentially by stereotactic needle biopsy, is mandatory to diagnose and classify lymphoma [6].

In equivocal cases, particularly when bioptic material is scarce, PCR testing for clonality may aid the diagnosis. Exposure to corticosteroids should be carefully avoided before brain biopsy if clinically possible because it may interfere with histopathological diagnosis. If steroids are therefore mandatory, tapering drug within one or two weeks and delaying biopsy until tumor regrowth is recommended.

The vast majority of PCNSL (>95%) are DLBCLs, express B-cell markers such as CD20, CD19, and CD79a, as well as monotypic surface immunoglobulin light chains, and correspond to the non-germinal center B-cell-like (non-GCB) DLBCL subtype with a CD10-BCL6+IRF4/MUM1+ pattern [6]. Molecular investigations identified an aberrant somatic hypermutation in the VH genes and in PAX5, TTF, MYC, and PIM1 genes as well as a high frequency of somatic mutations in genes involved in important pathways such as the B cell receptor (CD79A), the toll-like receptor (MYD88) and the NF-kappaB pathway (CARD11) suggesting that their deregulation are driving mechanisms in PCNSL tumorigenesis [6]. More recently, gene-expression profiling studies suggested some genomic differences between PCNSL and non-CNS DLBCL. The most prominent genes involved are SPP1 and MAG, which are involved in different biological activities, such as CNS tropism, B-cell migration, proliferation, and aggressive clinical behavior. These findings may represent a genetic signature for PCNSL providing potential marker for diagnosis and targets for molecular therapy.

Cerebrospinal fluid (CSF) analysis is a useful complementary diagnostic tool and should be performed unless clinically contra-indicated for high risk of cerebellar herniation. Even if CSF is rarely normal, showing raised protein levels in 75% and mild pleiocytosis in 50% of patients, lymphoma cells are detected only in about 15% of samples [1]. Although sensitivity may be increased by CSF flow cytometry, brain biopsy avoidance due to identification of lymphoma cells in the CSF occurs only in a few cases. Potentially additional diagnostic biomarkers in CSF samples (a.e., microRNA, soluble CD19, interleukin-10,

CXCL13) have been investigated but they require further validation before being used in routine practice.

Diagnostic workup for PCNSL should include, even in asymptomatic patients, ophthalmologic evaluation with funduscopy and slit lamp examination. Fluorescein angiography may be useful to put in evidence lymphomatous infiltration of the retina. A vitreous biopsy should be performed when eyes are the unique site of disease, even if positive cytology is obtained only in 50% of cases. In order to increase diagnostic sensitivity, high levels of interleukin 10 (IL10) and/or high IL10/IL6 ratio in ocular fluids are strongly suggestive, even if not itself diagnostic, for B-cell lymphoma [4]. Recently, a high frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma was reported, thus representing a valuable tool to improve diagnostic power of vitreous aspirates [4].

With the increasing availability of effective treatments, it has become even more important to identify prognostic factors in order to tailor treatment for the appropriate patient, so carefully wedging efficacy/toxicity ratio. Many prognostic factors have been suggested, although only age and performance status (PS) have been consistently identified as treatment-independent prognostic factors. The combination of five independent predictors of response and survival, i.e. age, PS, serum lactate dehydrogenase level, CSF protein concentration, and the involvement of deep structures, distinguishes three risk groups based on the presence of 0-1, 2-3 or 4-5 unfavorable features (IELSG prognostic score) [7]. This score is widely included as a stratification criterion in randomized trials and its wide use may be the first step forward to an individualized risk-tailored treatment.

The more trusted, potentially curative treatment for PCNSL patients includes two phases: a chemotherapy-based induction followed by an intensified consolidation phase. Unlike other major recent advances in oncology, the substantial progress observed in PCNSL has to be ascribed to a careful combination of standard chemotherapeutic drugs. Unlike systemic DLBCLs, usually treated with anthracycline-based regimens, especially with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) combination, front-line therapy for PCNSL patients consists of high-dose methotrexate-based polychemotherapy, leading to the shift from incurable to curable disease in this setting [8]. This choice is based on the limited CNS bioavailability of CHOP drugs due to their poor capability to cross the whole blood-brain barrier [9]. One of the more active combinations to date is methotrexate-cytarabine-thiotepa-rituximab (MATRix regimen) [10]. For older patients, a combination of methotrexate, an alkylating agent (e.g., procarbazine, temozolomide) and rituximab is

tolerable, but the definition of specific regimens (in terms of drugs type and/or dosages) needs for larger studies [11]. Comorbidity, performance status and prognostic factors are important characteristics in order to tailor the treatment for the individual patient [12]. Elderly patients in poor neurological conditions and very old (over 80 years) patients with contraindications to chemotherapy should be treated with primary radiotherapy alone, which was the standard treatment of PCNSL for decades [13].

Currently, intrathecal chemotherapy is not used when patients are treated with modern, efficacious chemoimmunotherapy combinations [14]. However, this strategy, preferably by intraventricular route, can be considered in patients with meningeal disease who are not able to receive a methotrexate dose ≥ 3 g/m². Intra-ocular involvement may require specific treatment, but the optimal schedule is still questioned among local treatment, radiotherapy and polychemotherapy [15, 16]. Intravitreous chemotherapy should be considered for presenting or recurrent disease confined to one eye or in patients with contraindications to receive intravenous chemotherapy.

There is a need for consolidation therapy to avoid relapse that may occur even years after complete responses. Whole-brain radiotherapy (WBRT) and myeloablative chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation (ASCT) are two effective consolidation options [17, 18]. Either treatment has pros and contras: ASCT retains more hematologic toxicity [19], whereas WBRT often determines relevant long-term neuro-cognitive impairment [20], so the optimal consolidative treatment should be accurately wedged based on age, comorbidity and tolerability to induction chemotherapy for the individual patient. The use of these modern treatments and an accurate therapeutic choice result in outstanding outcome. In the most recently reported trial, patients with PCNSL responsive to MATRix combination and consolidated with WBRT or ASCT achieved a 4-year overall survival close to 80% [21], which was recently confirmed in patients treated in routine practice.

Both consolidative WBRT and ASCT are usually poorly tolerated in elderly patients; conversely, these poor-prognosis patients may be suitable candidates for maintenance with oral alkylating agents or immunomodulators, which deserves to be better investigated [22].

Importantly, the need for high doses of chemotherapy to achieve valid drug concentrations in the CNS tissues and/or radiotherapy results in severe treatment-related toxicities, mainly neurologic, which are frequently as disabling as the disease itself. In particular, the use of consolidative WBRT in patients older than 60 years is associated with

important cognitive deficits, especially in the attention, memory and speed functions. The use of reduced radiation doses to minimize the risk of neurotoxicity is currently being investigated in a randomized phase II trial [23].

Despite recent therapeutic progress, many patients continue to experience relapse. Several salvage treatments have been proposed for refractory or relapsing patients, but the prognosis remains poor. It is recommended to refer these patients to qualified centers and to register them in clinical trials in order to provide reliable evidence-based conclusions on each of the main questions still open. In particular, new active drugs are identified in phase II trials on patients with failed disease; lenalidomide and ibrutinib are two recent examples [5].

Several diagnostic and therapeutic questions remain unanswered and the research of more effective therapies goes on; especially, large collaborative trials are warranted to obtain reliable and widely applicable results. I foresee in the next few years significant advances in many key-points. First, there is a need for better understanding the specificity of PCNSL with respect to other DLBCL, and particularly to unrevealing hypothetical specific mechanisms of intracerebral growth and microenvironment interaction, which may expand target therapy in this malignancy. Moreover, the front-line treatment schedule will be standardized and more widely adopted, with consequent benefit in cure rate. Large randomized trials comparing ASCT with experimental non-myeloablative chemotherapy as consolidative options are ongoing [24, 25]. Standardization of more advisable salvage treatments is mandatory, either for general population or even for specific subgroups identified by reliable prognostic factors. The study of blood-brain barrier would also deserve a specific attention. The selective disruption of this barrier would allow a better brain penetration of drugs active in DLBCLs but currently not used in PCNSL patients due to their low CNS bioavailability. This could have at least two advantages: the drug equipment for PCNSL might largely expand and one could potentially achieve the treatment as outpatient instead of inpatient basis, with social and economic benefits.

References

1. Ferreri AJM, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 58: 1513-1520, 2002.
2. Ferreri AJM, Abrey LE, Blay J-Y, et al. Summary Statement on Primary Central Nervous System Lymphomas From the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 21: 2407-2414, 2003.
3. Bühring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Küker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 57: 393-396, 2001.
4. Fend F, Ferreri AJM, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol* 173: 680-692, 2016.
5. Ferreri AJM. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017: 565-577, 2017.
6. Deckert M, Engert A, Brück W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 25: 1797-1807, 2011.
7. Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 21: 266-272, 2003.
8. Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 374: 1512-1520, 2009.
9. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 89: 1359-1370, 2000.
10. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 3: 217-227, 2016.
11. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2: e251-e259, 2015.
12. Fritsch K, Kasenda B, Hader C, et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol* 22: 2080-2085, 2011.
13. Kasenda B, Ferreri AJM, Marturano E, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)-a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 26: 1305-1313, 2015.
14. Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 58: 175-178, 2002.
15. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol* 18: 1851-1855, 2007.
16. Ferreri AJM. Who Is Who in Primary Vitreoretinal Lymphoma? *JAMA Oncol* 1: 977-978, 2015.
17. Citterio G, Ferreri AJM, Reni M. Current uses of radiation therapy in patients with primary CNS lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 13: 1327-1337, 2013.
18. Ferreri AJM, Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 127: 1642-1649, 2016.
19. Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 3: e388-e397, 2016.
20. Correa DD, Shi W, Abrey LE, et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol* 14: 101-108, 2012.
21. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy.

- py in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 4: e510-e523, 2017.
22. Pulczynski EJ, Kuitinen O, Erlanson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by The Nordic Lymphoma Group. *Haematologica* 100: 534-540, 2015.
23. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 25: 4730-4735, 2007.
24. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 31: 3061-3068, 2013.
25. Schorb E, Finke J, Ferreri AJM, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma—a randomized phase III trial (MATRix). *BMC Cancer* 16: 282, 2016.

Correspondence:

Dr. med. Andrés J. M. Ferreri
Lymphoma Unit
IRCCS San Raffaele Scientific Institute
Via Olgettina 60, I-20132 Milan
ferreri.andres@hsr.it



EINGABE VON FORSCHUNGS-UND STIPENDIENGESUCHEN

Anträge können bis spätestens **15. September 2018** eingereicht werden.

- Ausschreibung in der Höhe von 1 Million Franken zur Unterstützung der präklinischen und klinischen Forschung und des Gesundheitswesens.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung und für die Patienten muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Die maximale Dauer des Stipendiums ist 3 Jahre.
- Die Sprache für die Gesucheingabe ist Englisch.
- Die formalen Gesuchbedingungen sind auf der Website: www.fondaction.ch.
- Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission unter Beiziehungen von externen Experten begutachtet.
- Das Forschungsgesuch muss in Papierform an unterstehende Adresse geschickt werden:

FOND'ACTION CONTRE LE CANCER, AVENUE DE RUMINE 55, 1005 LAUSANNE, INFO@FONDACTION.CH

Genetically Engineered T Cells for Glioblastoma

Denis Migliorini¹, Donald O'Rourke², Carl H. June¹, Avery D. Posey Jr.^{1,3}

¹ Center for Cellular Immunotherapies, and Parker Institute for Cancer Immunotherapy
Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

² Department of Neurosurgery, Abramson Cancer Center, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

³ Corporal Michael J. Crescenz VA Medical Center, Philadelphia, USA

Key Words

CAR-T cell therapy, immunotherapy, glioblastoma

Abstract

The recent years have been marked by the breakthrough of cancer immunotherapy including checkpoint blockade molecules, oncolytic viruses and adoptive transfer of genetically engineered T cells. Viral transduction of autologous T cells to constitutively express chimeric antigen receptors (CARs) targeting a given tumor antigenic target has led to the clinical successes encountered in the context of B cell heme tumors (acute lymphoblastic leukemia, refractory diffuse large B cell lymphoma, chronic lymphocytic lymphoma) that led to the FDA approval in August 2017 for anti-CD19 CAR-T cells. Intensive investigation is ongoing to address the modest clinical efficacy of CAR-T cells in solid tumors and especially glioblastoma (GBM), known for high antigenic heterogeneity and immunosuppressive features. In this review, we focus on the published clinical trials of CAR-T cells for glioblastoma, discuss and propose avenues for future rationally designed clinical trials.

Introduction on GBM and Current Standard Management

Brain tumors are a significant public health problem. The most frequent primary brain tumors are gliomas, which are neoplasms of glial origin that include astrocytoma, oligodendroglioma, and ependymoma. Among them, the most common type is glioblastoma multiforme (GBM), which is the most malignant. Standard therapy of GBM includes surgery, radiotherapy, and temozolomide (TMZ), either in combination with radiotherapy or adjuvant. The median survival for GBM is only 15 months with the combined approach [1]. Recently, alternating electric fields showed improved overall survival (21 months versus 16 months) over standard therapy in a randomized phase III trial [2]. For recurrent GBM, there is no standard management, but there is a variety of therapeutic options from reoperation or reirradiation, to second line therapies. Unfortunately,

the median overall survival for recurrent GBM is less than 9 months [3]. The state of the art management of malignant glioma has not significantly changed over the last 15 years. Concurrent chemoradiation with temozolomide has remained unchallenged despite intensive clinical investigation, leaving the usual cytoreductive agents (lomustine, procarbazine, vincristine, irinotecan) or antiangiogenic drugs (bevacizumab) as the sole molecules with minimal or no impact on survival. Therefore, innovative treatment strategies are urgently required.

Introduction on Adoptive T Cell Therapy

Stimulating the endogenous immune system with vaccines has not been sufficient to obtain durable and efficacious responses, presumably due to established immune dysfunction in the cancer patients. However, novel technologies now provide the clinician with new tools to bypass the defective immune system. T cell engineering allows the construction of CARs, which are artificial T cell receptors that consist of a single chain fragment variable (scFv) ectodomain specific for a target of interest and intracellular T cell signaling domains (ICDs) [4]. The advantage of this «living drug» is the potent immune response upon recognition of cell surface tumor-specific antigens, independent of MHC presentation. This technology has led to remarkable rates of complete remissions of B cell hematologic malignancies [5–7]. As such the FDA granted approval for this breakthrough therapy, which shall be followed by other major regulatory agencies of the world. CD19 targeting CAR-T cells are now approved for pediatric acute lymphoblastic leukemia (tisagenlecleucel - KymriahTM) and diffuse large B cell lymphoma (axicabtagene ciloleucel - YescartaTM). Many various translational programs are currently underway targeting hematological tumors, as well as solid tumors, including glioma (Table 1).

Early phase trials investigating CAR-T cells for GBM

EGFRvIII targeting CAR-T cells

EGFRvIII is a mutated variant of EGFR receptor characterized by an in-frame deletion of exons 2 to 7, and an insertion of a point mutation between exon 1 and 8. This

mutation confers a tumor specific extracellular epitope targetable by antibody-based therapies, such as CAR-T cells. EGFRvIII is expressed on 30% of newly diagnosed GBM.

The results of a phase I trial, held at the University of Pennsylvania and investigating an anti-EGFRvIII CAR-T cell therapy, have recently been reported [8]. The construct was a lentivirally transduced second-generation CAR containing a 4-1BB costimulatory and CD3z activation domains.

The study brings considerable mechanistic insights to the field, showing that (i) EGFRvIII CAR-T cells expand upon administration and traffic to the brain, (ii) recruit non-infused T cells to the tumor site, and (iii) mediate specific EGFRvIII target antigen loss in GBM cells. Ten patients with recurrent GBM were included in the study protocol, which involved a single intravenous infusion of the T cell product. No overt toxicity was observed, nor objective tumor regressions, with the exception of one

Target Antigen	Cell Type	Receptor	Route	Indication	Patients	Responses	ID number	Group
HER2	Bulk T cell, prestimulated with virus specific APCs	CAR: CD28-CD3z	Intravenous	Recurrent GBM	17	1 radiologic response, 7 prolonged SD	NCT01109095	Baylor College of Medicine
EGFRvIII	Bulk T cells	CAR: 4-1BB-CD3z	Intravenous	Recurrent GBM	10	9 SD, 1 prolonged SD	NCT 02209376	Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, UCSF
IL13Ra2	Tcm enriched	CAR: 4-1BB-CD3z	Intracavitary, intraventricular	Recurrent GBM	Ongoing, 1 reported	1 multifocal CR response, 7.5 months survival	NCT02208362	City of Hope Medical Center
EGFRvIII, IL13Rα2, Her-2, EphA2, CD133, GD2	Bulk T cells	Not known	Not known	Recurrent GBM: assignment based on IHC expression of tumor specific/associated antigen	Ongoing	Not known	NCT03423992	Xuanwu Hospital, Beijing, China
EphA2	Bulk T cells	Not known	Intravenous	Recurrent GBM	Completed	Not known	NCT02575261	Fuda Cancer Hospital, Guangzhou, China
GD2	Bulk T cells	Not known	Intravenous	Recurrent GBM	Completed	Not known	NCT03252171	Fuda Cancer Hospital, Guangzhou
EGFRvIII	Bulk T cells	CAR: 4-1BB-CD28-CD3z	Intravenous	Recurrent GBM	Ongoing	Not known	NCT01454596	National Cancer Institute, Bethesda, Maryland
Muc-1	Bulk T cells	Not known	Intravenous	Recurrent GBM	Ongoing	Not known	NCT02617134	PersonGen BioTherapeutics, Suzhou, China
Her-2	Tcm enriched	CAR: 4-1BB- CD19t-CD3z	3 arms: (1) intratumoral/ intracavitary, (2) intraventricular, (3) intracavitary and intraventricular catheter	Recurrent GBM	Ongoing	Not known	NCT03389230	City of Hope Medical Center
EGFRvIII	Bulk T cells	CAR: 4-1BB-CD28-CD3z	Intravenous	Newly diagnosed GBM	Ongoing	Not known	NCT02664363	The Preston Robert Tisch Brain Tumor Center, Duke University
CD133	Bulk T cells	CAR: CD137-CD3z	Intravenous	Recurrent GBM	Ongoing	Not known	NCT02541370	Han Weidong, Chinese PLA General Hospital
PDL1	Bulk T cells	CAR: CD28-CD3z, ectodomain PD1-tEGFR switch	Intravenous	Recurrent GBM	Ongoing	Not known	NCT02937844	Sanbo Brain Hospital Capital Medical University, Beijing, China
HER2	NK-92 cell line	CAR: CD28-CD3z	Intracranial	Recurrent GBM	Ongoing	Not known	NCT03383978	Johann Wolfgang Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany

Tab. 1. Open and Completed Trials with CAR-T cell therapy for Glioblastoma.

case experiencing prolonged disease stabilization. The study cohort is characterized by extremely dismal prognosis, though the majority of patients had multifocal disease and adverse molecular profiles (mainly MGMT non-methylated tumors).

Virus specific anti-HER2 CAR-T cells

HER2 is a tumor-associated antigen, now recognized as a valid target in the context of malignant glioma, as it is overexpressed in 50 to 60% of GBM [9]. Investigators at Baylor College of Medicine investigated the clinical activity of autologous virus-specific HER2 CAR-T cells [10]. The manufacturing process included multiple rounds of in vitro stimulation of autologous T cell with antigen presenting cells primed with ADV, CMV, and EBV peptides before CAR transduction. The construct was a second generation CAR containing CD28 and CD3z ICDs. Multiple IV infusions were administered to the 17 patients enrolled. Virus-specific HER2 CAR-T cells showed a safe profile with prolonged survival (24 months disease stabilization in 5 patients), and up to 12 months persistence in the blood, with one radiographic response observed.

IL13Ra2 CAR-T cells

Interleukin-13 cell surface receptor alpha 2 (IL13Rα2) is another target of interest expressed in approximately 70% of GBMs, with a tumorigenic role through increased angiogenesis, migration and invasiveness, conferring poor prognosis. Currently, an early phase trial is ongoing at City of Hope investigating IL13Rα2-specific CAR-T cells for recurrent/refractory GBM (NCT 02208362) (Table 1). These investigators previously reported favorable safety data of a first generation anti-IL13Rα2 CAR in 3 patients with 2 objective responses and lower target antigen expression [11]. Recently, one IDH1 wildtype, MGMT non-methylated patient with metastatic glioma treated with the optimized second generation CAR T cell specific for IL13Rα2 obtained impressive radiological responses in the primary site and in multiple leptomeningeal metastases as well [12]. Steroids were discontinued, and CSF analysis showed increased cytokines levels and the presence of CAR-T cells, which were not detected in the peripheral blood. The protocol was quite challenging with various intratumoral and intraventricular injections, and interestingly, complete response was obtained despite heterogeneous expression of the target, suggesting the involvement of host immune response. The other valuable information provided by this report is the importance of the delivery route, which appeared to be of critical importance in this case.

Perspectives

Local versus systemic delivery

More than any other solid tumor, the route of drug delivery is a subject of major interest in the context of malig-

nant glioma, as the tumor is protected by a confined organ and long described as immunoprivileged. However, the concept of immune-privilege is challenged for various reasons that are outside the purpose of the present manuscript (reviewed in [13]).

Is the Brain a T cell sanctuary? - An interesting emerging concept of the brain envisioned as a T cell sanctuary is more accepted, based on the emergence of recent evidence. This hypothesis is first supported by the observation of striking clinical responses following intracavitary and intraventricular IL13Rα2 CAR-T cell administration [12]. Moreover, preclinical data from the City of Hope investigators demonstrated potent in vivo antitumor activity of HER2-directed CAR-T cells in an orthotopic xenograft model of multifocal brain metastasis from breast cancer with leptomeningeal involvement, where the T cell product was administered intracranially [14]. Additionally, cells had the ability to migrate out of the brain and objective responses were observed from tumors located in the flank of the treated mice. Data from the anti-CD19 CAR-T trials in ALL patients from Penn demonstrated that CAR-T cells penetrate into the brain and persisted in the CNS, suggesting that CSF might constitute a favorable milieu. This assertion is confirmed by the preclinical unpublished data presented by the Stephen Forman from City of Hope at the recent Keystone Symposia on «Emerging Cellular Therapies» - CSF might play an important role when intraventricular route is chosen, improving cell persistence/function, with direct priming by the tumor in the brain, and inducing differentiation into tissue resident memory T cells (CD103+) [15]. Moreover, Mackall et al. reported another advantage of local administration over IV, in the context of neuroblastoma treated with disialoganglioside (GD2)-targeting CAR-T cells. In fact, intraventricular administration allows tumor killing with lower doses (1/10 of iv. dose), which is relevant due to the potential higher risk of cerebral edema and cytokine release syndrome with higher CAR-T cell dose administration (Majzner R., unpublished).

Finally, data from NCI demonstrates that a hypoxic environment favors a T cell central memory phenotype switch [16], which is consistent with the CSF characterized as a low-oxygen tension milieu.

Is there an optimal cell product for CAR-T cell therapy

T central memory cells (Tcm) - Brown and colleagues' strategy was to enrich the T cell product with CCR7+ CD45RO+ T cell memory subset. Increasing preclinical evidence tends to favor selection of T cell memory subset instead of bulk T cells for CAR transduction, as Tcm cells seem to confer better engraftment and long term persistence. The anti-CD19 CAR-T cell trials held at Penn showed the importance of long persistence as the best predictive factor of long term remission [17]. These Tcm data from

xenograft experiments and a single clinical case need to be thoroughly characterized and confirmed in humans.

NK cells are another area of investigation for the field, as they display multiple characteristics of interest. Over 1000-fold expansions of NK cells can be yielded in vitro with well-characterized protocols and NK cells can be virally transduced with CARs. NK cells have the same intracellular machinery as CD8 cytotoxic T cells, with granules containing granzyme B and H, and NK cells do not have a TCR, which may divert T cell reactivity against alternative antigens instead of a given CAR target. Finally, NK cells also attack tumors by alternative mechanisms, such as antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, activating CD4 and CD8 T cells by cytokine secretion, and the promotion of cross-presentation by dendritic cells. Many groups are currently investigating NK cells as a platform for CAR transduction to take advantage of their cytolytic properties, which could be of major interest in glioma and other solid tumors where adaptive immunosuppression is important [18, 19].

TEM Editing

The tumor microenvironment is a field of intensive investigation for glioma, both cellular (Tregs and MDSCs) and molecular (checkpoint molecules, chemokines, and cytokines) components are involved in hampering the efficacy of an immune response in glioma.

First immunosuppressive cells, such as Tregs and MDSCs, are known to drive local immunosuppression, and the lessons learned from the clinical trials discussed here confirm that adaptive immune response after CAR-T therapy also involves increased Tregs and MDSCs infiltration. Attempts to target specific cell surface receptors, such as anti-CD25 or checkpoint molecules have been proposed, and the combination with CAR-T cell therapies of such agents is an interesting prospect.

Initial limitations identified in these early trials were also the upregulation and expression of multiple inhibitory checkpoint molecules, such as PD1, TIM3, and LAG3 at the surface of brain infiltrating CAR-T cells, presumably switching off the cytotoxic response, and the increased density of tumor-resident regulatory T cells after CAR-T cell infusion, explaining the relapse, at least in part. Checkpoint molecule limitations can now be overcome using the gene-editing CRISPR/Cas9 technology. This additional new and potent tool allows the disruption of highly targeted genes, such as PD1 on the infused CAR-T cells, which could prevent tumor-induced immunosuppression.

Joyce and colleagues demonstrated the impact of key modulators on immune response in the glioma microenvironment, such as CSF-1 [20]. Many other cytokines and chemokines play a decisive role in the TEM, including TGF β , PGE2, and IL10, which can all be tackled by specific antagonizing molecules.

Multitarget approach to avoid tumor immune escape

GBM is one of the most heterogeneous tumors, with the ability of spatial and temporal adaptivity [21]. Antigen loss is a robust marker of tumor response to CAR-T cell therapies, as exemplified in heme tumors treated with anti-CD19 CARs. In the context of GBM, loss of a single tumor antigen is not sufficient to allow both radiographic response and long-term survival in glioma. In fact, recently a randomized phase III trial (ACT IV) investigated rindopepimut, an EGFRvIII-specific peptide as a vaccine conjugated to keyhole limpet haemocyanin, combined with temozolomide in newly diagnosed GBM patients. Unfortunately, the trial did not reach the primary OS endpoint and was prematurely stopped as of March 2016 [22]. Despite encouraging preliminary results from CAR-T cell trials targeting a single epitope, the overall effect on survival does not seem to be improved. These observations advocate for a multi-targeted approach with, for example, multivalent CAR constructs, as previously described, in an attempt to avoid immune escape [23]. Many alternative targets are currently under intense preclinical investigation, such as CSPG4 [24], EphA2 [25, 26], NKG2D [27], and CD133 [28] to cite a few. All of these targets offer new combinatorial opportunities to target GBM cell surface antigens simultaneously.

Conclusion

The clinical evidence presented in our manuscript provides important lessons for the CAR-T cell field in the context of glioma therapy. First, the engineered T cells are able to route to the tumor, modestly expand and persist, cause antigen loss, and trigger local adaptive immune response, expanding the T cell repertoire diversity presumably by epitope spreading. The downsides are the modest clinical effects and the induction of an immunosuppressive response after CAR-T cell administration. All of these data provide a proof-of-concept that further pursuit of CAR-T cell investigation in glioma is of value and fosters rational design of future trials favoring multiple targeting constructs, comparison between peripheral and local delivery routes, and exerting pressure on the immunosuppressive TME via gene-editing of the T cell product or combinatorial therapies with antagonizing molecules.

References

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005.
2. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314: 2535-2543, 2015.
3. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 4733-4740 2009.

4. Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 16: 566-581, 2016.
5. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 368: 1509-1518, 2013.
6. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371: 1507-1517, 2014.
7. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 365: 725-733, 2011.
8. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* 9: eaaa0984, 2017.
9. Dutoit V, Migliorini D, Ranzanici G, et al. Antigenic expression and spontaneous immune responses support the use of a selected peptide set from the IMA950 glioblastoma vaccine for immunotherapy of grade II and III glioma. *Oncoimmunology* 7: e1391972, 2018.
10. Ahmed N, Brawley V, Hegde M, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase 1 dose-escalation trial. *JAMA Oncol* 3: 1094-1101, 2017.
11. Brown CE, Badie B, Barish ME, et al. Bioactivity and safety of IL-13Ralpha2-redirected chimeric antigen receptor CD8+ T cells in patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res* 21: 4062-4072, 2015.
12. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* 375: 2561-2569, 2016.
13. Platten M, Reardon DA. Concepts for immunotherapies in gliomas. *Semin Neurol* 38: 62-72, 2018.
14. Priceman SJ, Tilakawardane D, Jeang B, et al. Regional delivery of chimeric antigen receptor-engineered T cells effectively targets HER2(+) breast cancer metastasis to the brain. *Clin Cancer Res* 24: 95-105, 2018.
15. Brown CE, Aguilar B, Starr R, et al. Optimization of IL13Ralpha2-targeted chimeric antigen receptor T cells for improved anti-tumor efficacy against glioblastoma. *Mol Ther* 26: 31-44, 2018.
16. Clever D, Roychoudhuri R, Constantinides MG, et al. Oxygen sensing by T cells establishes an immunologically tolerant metastatic niche. *Cell* 166: 1117-1131, e14, 2016.
17. Bhoj VG, Arhontoulis D, Wertheim G, et al. Persistence of long-lived plasma cells and humoral immunity in individuals responding to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood* 128: 360-370, 2016.
18. Yvon ES, Burga R, Powell A, et al. Cord blood natural killer cells expressing a dominant negative TGF-beta receptor: Implications for adoptive immunotherapy for glioblastoma. *Cytotherapy* 19: 408-418, 2017.
19. Zhang C, Burger MC, Jennewein L, et al. ErbB2/HER2-specific NK cells for targeted therapy of glioblastoma. *J Natl Cancer Inst* 108(5). doi: 10.1093/jnci/djv375. Print 2016 May.
20. Quail DF, Bowman RL, Akkari L, et al. The tumor microenvironment underlies acquired resistance to CSF-1R inhibition in gliomas. *Science* 352: aad3018, 2016.
21. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* 47: 458-468, 2015.
22. Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1373-1385, 2017.
23. Biela M, Fousek K, Byrd TT, et al. Trivalent CAR T-cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma. *Neuro Oncol* 20: 506-518, 2018.
24. Pellegatta S, Savoldo B, Di Ianni N, et al. Constitutive and TNF-alpha-inducible expression of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in glioblastoma and neurospheres: Implications for CAR-T cell therapy. *Sci Transl Med* 10: eaao2731, 2018.
25. Chow KK, Naik S, Kakarla S, et al. T cells redirected to EphA2 for the immunotherapy of glioblastoma. *Mol Ther* 21: 629-637, 2013.
26. Yi Z, Prinzing BL, Cao F, Gottschalk S, Krenciute G. Optimizing EphA2-CAR T cells for the adoptive immunotherapy of glioma. *Mol Ther Methods Clin Dev* 9: 70-80, 2018.
27. Weiss T, Weller M, Guckenberger M, Sentman CL, Roth P. NK-G2D-based CAR T cells and radiotherapy exert synergistic efficacy in glioblastoma. *Cancer Res* 78: 1031-1043, 2018.
28. Zhu X, Prasad S, Gaedicke S, Hettich M, Firat E, Niedermann G. Patient-derived glioblastoma stem cells are killed by CD133-specific CAR T cells but induce the T cell aging marker CD57. *Oncotarget* 6: 171-184, 2015.

Correspondence:

Denis Migliorini, M.D.
Post Doctoral Research Fellow, June Lab.
Center for Cellular Immunotherapies
and Parker Institute for Cancer Immunotherapy
Perelman School of Medicine
University of Pennsylvania
3400 Civic Center Boulevard
Philadelphia, PA 19104-5157, USA

Requiem for Whole Brain Radiotherapy of brain metastases. Is it time for it?

Gianfranco Angelo Pesce, Davide Giovanni Bosetti, Isaia Maddalena, Isabella Donegani, Simona Cima, Francesco Martucci, Che Ngwa Azinwi, Maria Carla Valli, and Antonella Richetti
Radiation Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

Introduction

Brain metastases (BM) continue to represent one of the major complications of cancer. Their incidence ranges between 15 to 30% of all cancer patients [1-3]. The symptom burden is often disabling and the impact on overall survival and quality of life is devastating for most of the patients and their families [2, 4]. **Figures 1 and 2** (below) display two different clinical situations as they are shown in diagnostic imaging.

Most of the primaries originates from the lung, followed by breast, gastrointestinal tract and melanoma (www.NICER.org).

Whole brain radiotherapy (WBRT) was considered for many years the standard of care for patients with single or multiple metastases, and several authors reported about its role as a single modality, in various fractionation or in combination with radio-sensitizers or systemic therapies. Unfortunately, many studies failed to demonstrate an impact of WBRT on survival, in spite of a substantial burden in terms of toxicity and time spent, that this therapy impose to persons who are often in the last months or weeks of their own lives. This is the main reason why many experts in the field suggest that it is time to write the last

word about WBRT or, in other words, to sing a Requiem for such a treatment modality.

We accepted to review the most relevant literature in order to understand what is currently considered as a standard of treatment for this complicated clinical problem and try to give a critical appraisal to the subject in order to understand if time came for a Requiem for WBRT.

And, just because this is already a big issue, we will pass on the use of WBRT for other indications, like consolidation or prophylaxis of CNS involvement in some haematological diseases or SCLC.

Whole Brain radiotherapy as a standard for Brain metastases

One of the first reports on the treatment of BMs by WBRT was published by Jen-Hun Chao, from the «Memorial Center (today named Hospital) for Cancer and allied diseases», New York, 64 years ago [5]. In that historical report, the author reported 38 cases of BMs, most from lung cancers, treated by *roentgen-therapy*. Twenty-four out of 28 patients are reported as responding to treatment, with symptom improvement, and the conclusion is that WBRT may be beneficial to those cases, with doses ranging from 30 to

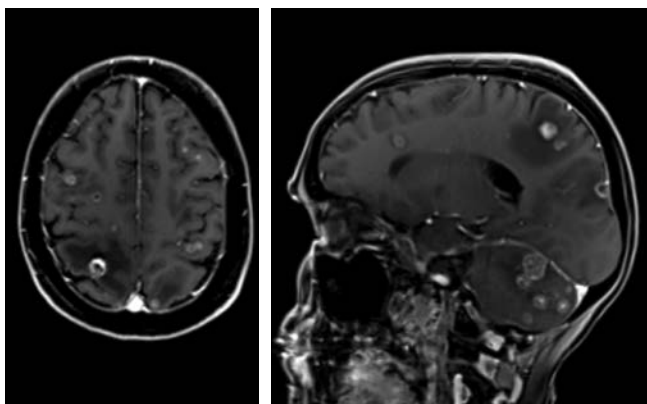


Fig. 1. Brain T1 weighted, Gd-enhanced, magnetic resonance of a patient with multiple metastases from breast cancer.

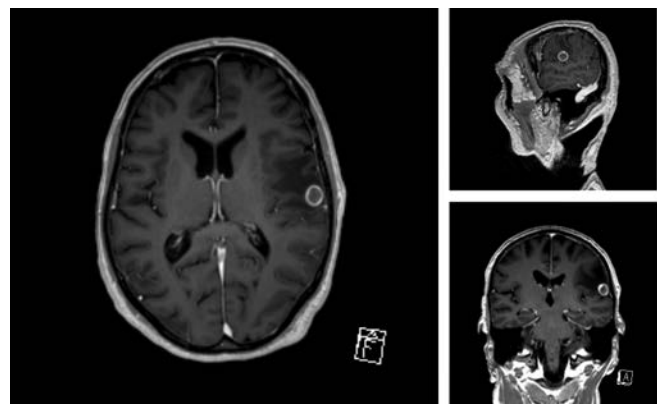


Fig. 2. Brain T1 weighted, Gd-enhanced, magnetic resonance of a patient with single left parietal metastasis from non-small cell lung cancer.

40 Gy (*we translate the rads and so on...*) in 3 to 5 weeks, and there is no effect below 20 Gy. Such conclusions seem to stand not very far from our current knowledge [3] and standard treatment guidelines [2]. To note, in those times the systemic therapies were less effective and many of the patients died unfortunately far earlier compared to now. We stress the fact that Chao and collaborators reported that BM were «as frequent as more than 1%», which is far below what we esteem today.

Biological therapeutic and toxic effects of WBRT

The technical use of 2 opposite lateral fields, already reported in the mentioned paper by Chao et al., was the accepted standard for a long time, only with some modification, mainly the regular adoption of cobalt units or megavoltage facilities. Later on, in clinical practice, 3D-conformal radiotherapy or intensity modulation plans allowed better target coverage and normal structures sparing [6]. According to the recognized rules for prescription and planning of radiotherapy (ICRU 50 and 62) [7, 8], in the case of BMs, WBRT means the irradiation of the whole content of the cranium fossae, excluding face and starting from the vertex, ending to the occipital bone, or in some instance the first cervical vertebra. This volume, with proper margins according to the technique used, is defined the planning target volume (PTV). Ninety-five-percent of the PTV should receive at least 95% of the prescribed dose. That dose, both for fractionation and total dose, is intended to sterilize the most of tumor cells in that volume. Due to the substantial amount of normal tissue located in the same PTV, we expect a number of radiation effects by radiation on healthy tissue, which ultimately will end up in toxicity. On the clinical side, acute and late effects will take place, the first being transitory, but unpleasant, like hear loss, skin redness/itching, drowsiness, nausea (quite rare) and somnolence syndrome. Those adverse reactions tend to regress in the 6-12 weeks following radiotherapy. The underlining pathophysiology of acute effects is transient demyelination and edema due to increased vascular permeability. This edema may be managed by steroids but unfortunately the latter also have a relevant toxicity. Late effects, after a time lapse of 12 weeks or more, with neuronal depletion and include also white matter changes, that may result in necrosis (3-5% of the cases) or leukoencephalopathy (5-15%). Radiation induced necrosis may result in further edema and mass effect, which may be treated with steroids, hyperbaric oxygen or anti-vascular drugs, like bevacizumab [9]. Unfortunately, for symptomatic leukoencephalopathy, when cognitive damage appears, there is not a definitive possibility of curative treatment, and in the majority of the cases is only a matter of palliation. In the literature this kind of complication was related mainly with the irradiation of large volume of the brain and mainly with high doses and

large fractionation schedules [9, 10]. On the other side, it seems that the more the neuropsychological alteration is related to tumor, the more the patient will benefit from irradiation as was suggested by Aoyama and collaborators when they evaluated the effects of the addition of WBRT to stereotactic radiosurgery (SRS) [11].

The «window of opportunity» was for a long time considered the limited survival of patients in palliative setting, so that they hardly lived long enough to develop late toxicity. But, in consideration of the improved survival we hopefully achieve today with the new systemic therapies, this kind of toxicities should be taken in serious consideration.

On the other side of the coin, it is important to underline that in the palliative patients' population, even if they are not likely to experience late toxicity, the burden represented by the acute side effects may not be negligible.

Randomized Prospective trials on WBRT

We strongly recommend the reading of the recent update of the Cochrane database published in January 2018 by MN Tsao and collaborators, to better understand the history of such a treatment development [3].

Many randomized trials were conducted in Europe and USA in order to compare the effect of different altered dose fractionations compared to what was retained the standard 30 Gy in 10 daily fractions, or 20 Gy in 5 daily fractions [12-15] as well as the combination with chemotherapy and radio-sensitizing agents [16, 17]. To date, no difference in survival and brain disease control was demonstrated between the different radiotherapy [3].

More challenging is the interpretation of the impact of such a therapy on quality of life, a decisive endpoint in a population of patients, which bear in most of the cases a limited life expectation, and, as a result, the palliative approach should be warranted [18].

For many years, the base of knowledge of all the reviews on the subject was that expectation of survival without treatment was 1-2 months, with WBRT 3-6 months and that different WBRT schedules or the combination with systemic therapy or radio-sensitizers was not able to modify prognosis. Laurie Gaspar gave an important contribution to the understanding of the best way to select patients for treatment in 1997 providing the Recursive Partitioning Analysis (RPA) for brain metastases, a prognostic scoring system based on the result of the major prospective RTOG trials as concerns the treatment of patients with BM [19]. The patient's and disease characteristics, which resulted to play a significant prognostic role, were age, Karnofsky Performance Scale (KPS), absence of extra-cranial metastases and status of the systemic disease. Based on the results patients may be classified in 3 different groups. The results are summarized in Table 1. Even if this prognostic tool was for a long time a point of reference for clinical

Class RPA	Prognostic factors	Median Survival
I	Age \leq 65 years	6 months
	KPS \geq 70%	
	Primary tumor controlled	
	Absence of extracranial metastases	
II	All patients who do not qualify for class I or III	4.2 months
III	KPS < 70%	1 – 2 months

Tab. 1. Prognostic factors predictive of better outcome according to Recursive Partitioning Analysis (RPA) – (Gaspar L, et al. IJROBP 37: 745-751, 1997).

research and daily practice, we needed to improve because the majority of the patients in the database, which was analyzed, were diagnosed and treated with technologies which nowadays may be considered outdated. Moreover, the RPA failed to take into consideration some other prognostic factors, like the number of brain metastases and the histological subtype. Later on, Sperduto and collaborators described a new prognostic calculator, the Graded Prognostic Assessment (GPA), and made a comparison of their new tool with the RPA and two other previous prognostic instruments, finding that GPA is more efficient [20]. In the following years, Sperduto and collaborators made the point also on the subject of disease-specific and biomolecular sub-classification of tumors, which have an impact on prognosis, adding separate prognostic tools for the different tumor entities [21-25], making also available an on-line calculator to help the decision making process when facing patients with brain metastases from lung, breast, renal tumors and melanoma (<http://brainmetgpa.com/>).

With that, now we know that patients with better prognostic profile should be treated with a curative intent with a combination of surgery, radiosurgery and other tools. In the next chapter we will see what contribution we may expect adding WBRT to those therapeutic modalities.

And what to say for palliative intent? Should all patients bearing multiple symptomatic BMs be treated by WBRT? Unfortunately, the knowledge as regards the effect of WBRT compared to best supportive care is limited. To date, the only randomized controlled trial with sufficient statistical power and acceptable from the methodological point of view was the QUARTZ trial [26]. In that research, 538 patients with BM from NSCLC which were not eligible for surgery, were recruited from 69 UK and three Australian centres and randomized between optimal supportive care (OSC) and OSC + WBRT. Again, no difference in survival was seen. As for quality of life, a difference in terms of Quality Adjusted Life Years (QALYs) of 4.7 days in favor of WBRT, with two-sided 90% CI of 12.7 to 3.3. The Mulvenna trial enrolled only NSCLC cancer patients who are the vast majority of the cases of BMs in many trials. Moreover, the patients treated in this

trial are defined as *not amenable to surgery*, which means lower prognostic profile. In conclusion, we find that its contribution is clear to state that for the palliative setting there is no clear demonstration of a benefit in survival, adding WBRT to supportive care.

WBRT as adjuvant after resection or radiosurgery and the heritage of resection cavity stereotactic irradiation

Surgical resection of brain metastases is a recognized treatment modality, mainly for large BMs with mass effect, resulting in immediate symptom relief and neurological improvement, as well as histological diagnosis confirmation in cases with unknown primary. Unfortunately, the risk of relapse in the CNS after resection alone is high, with a rate of relapse at 1 year of 60% in the surgical bed. For decades, WBRT was used to reduce the risk of local relapse and was also demonstrated to be an effective way to reduce the risk of new metastases in distant sites of the brain. Unfortunately, despite the improved disease control in the CNS, in several prospective randomized phase III trials no benefit in survival was shown [27-29]. Moreover, the use of WBRT was associated with lower quality of life and it came out to be detrimental to cognitive function in the same phase III trials.

An alternative strategy to reduce local recurrence after surgical resection was the use of radiosurgery of the resection cavity. Several retrospective analyses and one prospective phase II trial were promising, showing a local control rate ranging from 70 to 90% [30, 31]. Two randomized phase III trials were designed to evaluate the efficacy of SRS to the resection cavity, the first comparing with observation [32]. The local control rate (LCR) at 12m was in favour of radiosurgery, with a LCR of 72% compared to observation, which resulted in a LCR of 43%. The results were more prominent for smaller cavities (<2.5 cm) receiving higher doses (16 Gy), compared to the larger ones (>2.5 cm) receiving lower doses (12-14 Gy). To note, in this trial the margin given to the GTV/CTV was 1 mm. Another prospective phase III trial compared postoperative SRS to WBRT. Despite a clearly better LCR at 1 year with WBRT (81%)

compared to SRS (61%), there was no difference in overall survival and cognitive functioning was significantly worse with WBRT, which in fact was comparable also to previous prospective trials on WBRT [33]. Recently, a clinical guideline for SRS of the resection cavity was published, pointing out the necessity to improve the tumor bed coverage by extending the margins [34]. A further emerging modality is the preoperative radiosurgery of brain metastases [35]. The main advantage may be the reduction of the margins, the normal tissue displacement from the high dose volume, and the more clearly identifiable lesion, compared to the post-operative cavity. This experience is to be proven based on prospective data, which are at present not available. Radiosurgery to intact BMs was studied in various combination with WBRT or in comparison with it [27, 29, 36]. Even if WBRT is able to improve the local and distant brain control, there is no demonstrated benefit in overall survival and in some cases there was a detrimental effect on cognitive function and quality of life [4, 11].

WBRT and systemic treatment. May the effect be enhanced by combination with chemotherapy or biological targeted agents? Or, should systemic treatment replace irradiation?

It is very complicated to reach a sufficient level of evidence for all those questions. As a matter of fact, there are several retrospective publications as well as prospective limited phase II trials with promising effect of chemotherapy, biological targeted agents or immunotherapy to treat brain metastases (see EANO guidelines, by R. Soffietti et al. 2017) [2]. Only one randomized phase III trial compared the combination of WBRT and radiosurgery with temozolomide (TMZ) or erlotinib (ETN) for patients with 1 to 3 brain metastases. The trial has low statistical power due to early closure for accrual problems. Nevertheless, it failed to demonstrate any survival benefit of the combination. On the contrary, even if not statistically significant, survival was better in WBRT + SRS only arm. Furthermore, adding TMZ or ETN worsened toxicity, with grade 3 to 5 events significantly more frequent in the combination arms (WBRT+SRS only 11%, WBRT+SRS +TMZ 41%, WBRT+SRS + ETN 49%) [16].

New technology and WBRT

Should we resuscitate the idea of WBRT after the development of new radiotherapy modalities, like VMAT or IMRT, with spare of eloquent areas like the hippocampus? Are those new tools maintaining the promise to reduce the toxicity burden and the risk of late neuropsychological deterioration? To date, also for these questions the evidence is currently low [37, 38] or under construction. The contribution to safety and at the same time sufficient target coverage by the means of advanced techniques like those available with VMAT, or Tomotherapy, should be proven

with larger ongoing trials (like the NRG CC001, or the recently closed SAKK 15/12, on early PCI in SCLC). At the moment, interesting tools like dose painting, with low dose prophylactic WBRT, combined with simultaneous integrated boost and hippocampal sparing, should be used with caution outside a clinical trial.

Discussion

WBRT was long used as a standard of care in different settings of brain disease, more often for multiple, symptomatic BMs from solid cancers. But, it was also for a long time used in asymptomatic cases when the objective was to prolong survival or the control of the disease in the CNS after resection or radiosurgery of limited number of BMs. No level I evidence of an advantage of survival was observed by adding that treatment, both in the palliative and in the more intensive curative intent setting. On the other hand, several prospective trials demonstrated in curative intent setting that adding WBRT to surgery or radiosurgery significantly reduced the risk of new BMs in other parts of the brain [27-29, 36]. And as a matter of fact, the risk of recurrence in the brain is something that needs to be handled with caution, if we consider that a recurrence in the brain means often a new hospitalization, the risk of seizures, patient and family distress. Nevertheless, the use of new focused stereotactic radiosurgery combined with appropriate surveillance is a strategy currently chosen by the majority of the clinicians, in order to avoid acute toxicity which may represent an unacceptable burden mainly for short surviving patients [37]. At the same time it is also desirable, as in other clinical settings, to reduce the risk of late changes, which ultimately will impact on quality and duration of survival.

Conclusions

The best treatment choice for patients with BMs today should be tailored based on the patient and the disease specific characteristics. The prognostic score can be easily calculated by means of new tools, like online calculators, which do not avoid an accurate studying of the medical literature. In most of the cases WBRT should be avoided, being localized treatments like surgery and radiosurgery as a single modality or in combination an appropriate therapy. Even for multiple lesions there are currently data supporting the use of radiosurgery [39]. After resection of 1-3 BMs, radiosurgery or hypo-fractionated stereotactic radiotherapy of the tumor bed may be an alternative to WBRT, with a similar rate of local control, but anyway with demonstrated superiority in terms of neuropsychological preservation.

In palliative situations, where it is not possible to offer our patients a curative intent localized treatment as already suggested in previous papers, the best choice is best supportive care.

WBRT may be useful for very selected cases for palliation, if general condition and life expectancy justify such a treatment, paying strong attention to the neurological symptom we would treat. Sometimes a focused stereotactic radiosurgery may be a possible alternative, only when accurate neurological examination will sustain our therapeutic decision.

Another open question may pertain to the role of WBRT for CNS control when systemic disease is under control with a given systemic therapy, but asymptomatic brain metastases are in progression on images. Unfortunately, to date there is not enough evidence from prospective randomized trials to support the use of WBRT for asymptomatic patients. A serious consideration of prognostic factors and patients' expectations will help the clinicians to operate a proper treatment selection.

We devote all our respect looking at 60 and more years of clinical activity and more than 480 clinical trials reported in Medline since 2000 on this subject. This witnesses the huge effort of researchers in order to improve survival and quality of life of patients who suffer from BMs. We cannot generalize and simplify this multifaceted chapter of medicine just saying that WBRT is not good and harms patients with devastating side effects without helping them to live longer. The efforts of researchers should move our minds to understand that WBRT was long the only possibility to treat and many times to alleviate symptoms of patients with BMs, with neurological symptom relief in 53-70% of the cases, local control and prevention of progression in the brain.

I had the opportunity to conduct a SAKK trial on WBRT for BMs together with Roger Stupp and other very appreciated colleagues within the brain tumor working group [17]. It was a longstanding endeavor and what we all learned was that we needed to look more carefully to our patients with BMs treatment.

Requiem aeternam may be sung in part for WBRT, but, more than that, for an inappropriate way to select patients to treatment without a proper understanding of their prognostic profile and without listening attentively to their needs.

Acknowledgements

Thanks to our patients and their families, they inspire our energy to improve our standard of care and go on with relevant research; thanks to Kathrin Zaugg for kindly reviewing the paper; she is President of the Swiss Association of Scientific Radiation Oncology and one of my best friends in the field of radiation oncology in Switzerland. Finally, thanks to all our specialized team in neuro oncology in Ticino built on more than two decades of collaboration between the Oncology Institute and the Neurology Institute of Southern Switzerland.

References

1. Khasraw M and JB Posner. Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol* 9: 1214-1227, 2010.
2. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* 19: 162-174, 2017.
3. Tsao MN, Xu W, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Jan 25, 1: CD003869. doi: 10.1002/14651858.CD003869.pub4.
4. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 31: 65-72, 2013.
5. Chao JH, Phillips R, and Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* 7: 682-689, 1954.
6. Gunderson LL, Tepper JE, et al: *Clinical Radiation Oncology*, Fourth edition, Elsevier, Philadelphia, 2016
7. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, DC; 1993.
8. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD; 1999.
9. Cramer CK, Chan MD, Kirkpatrick JP, in Koontz BF. *Radiation Therapy Treatment Effects: Radiation Therapy Effects on the Central Nervous System*. Demos Medical Publishing, Springer Publishing Company, 2018.
10. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol* 7: 77, 2012.
11. Aoyama H, Tago M, Shirato H, et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 1: 457-464, 2015.
12. Borgelt B., et al., Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981. 7(12): p. 1633-8.
13. Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, and Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 48: 1749-1753, 1981.
14. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 1-9, 1980.
15. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 891-895, 1981.
16. Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85: 1312-1318, 2013.
17. Pesce GA, Klingiel D, Ribi K, et al. Outcome, quality of life and cognitive function of patients with brain metastases from non-

- small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide. A randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 70/03). *Eur J Cancer* 48: 377-384, 2012.
18. Bezjak A, Adam J, Panzarella T, et al. Radiotherapy for brain metastases: defining palliative response. *Radiother Oncol* 61: 71-76, 2001.
 19. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-751, 1997.
 20. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 510-514, 2008.
 21. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, et al. Estimating survival in melanoma patients with brain metastases: an update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99: 812-816, 2017.
 22. Sperduto PW, Jiang W, Geown PD, et al. The prognostic value of BRAF, C-KIT, and NRAS mutations in melanoma patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98: 1069-1077, 2017.
 23. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol* 3: 827-831, 2017.
 24. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol* 112: 467-472, 2013.
 25. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 655-661, 2010.
 26. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 388: 2004-2014, 2016.
 27. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 2483-2491, 2006.
 28. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 280: 1485-1489, 1998.
 29. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 29: 134-141, 2011.
 30. Rwigyema JC, Wegner RE, Mintz AH, et al. Stereotactic radiosurgery to the resection cavity of brain metastases: a retrospective analysis and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg* 89: 329-337, 2011.
 31. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88: 130-136, 2014.
 32. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1040-1048, 2017.
 33. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 316: 401-409, 2016.
 34. Soliman H, Ruschin M, Angelov L, et al. Consensus contouring guidelines for postoperative completely resected cavity stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100: 436-442, 2018.
 35. Patel KR, Burri SH, Asher AL, et al. Comparing preoperative with postoperative stereotactic radiosurgery for resectable brain metastases: a multi-institutional analysis. *Neurosurgery* 79: 279-285, 2016.
 36. Churilla TM, Handorf E, Collette S, et al. Whole brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery or surgical resection among patients with one to three brain metastases and favorable prognoses: a secondary analysis of EORTC 22952-26001. *Ann Oncol* 28: 2588-2594, 2017.
 37. Mehta MP, Aoyama H, and Gondi V. The changing role of whole-brain radiotherapy: Demise or time for selective usage? *JAMA Oncol* 3: 1021-1022, 2017.
 38. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a «how-to» technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78: 1244-1252, 2010.
 39. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 15: 387-395, 2014.

Correspondence:

Dr. med. Gianfranco Angelo Pesce
Radiation Oncology
Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)
ORBV, San Giovanni Hospital
CH-6500 Bellinzona
gianfrancoangelo.pesce@eoc.ch

Pediatric primary CNS tumors – a quick update

K. Scheinemann^{1,2,3}

¹ Division of Hematology/Oncology, Pediatric Brain and Spine Tumor Center, University Children's Hospital beider Basel (UKBB) and University of Basel, Switzerland

² Division of Hematology/Oncology, Hospital for children and adolescents, Kantonsspital Aarau, Switzerland

³ Department of Pediatrics, McMaster Children's Hospital and McMaster University Hamilton, Canada

Central nervous system (CNS) tumors in childhood represent the second largest group of childhood cancer after leukemia and the largest solid tumor group, accounting for around 20-25% of all new diagnoses [1]. For Switzerland this reflects around 60-75 new cases per year under the age of 18 [1].

The incidence of pediatric CNS tumors has increased over the last 40 years mainly related to major improvement of imaging techniques as well as changes/new definitions within the World Health Organization (WHO) classification of brain tumors. Currently, the incidence is estimated to 2-4 cases per 100 000 persons [1]. So far, no major influence of mobile phones on incidence has been detected [2]. Results of the MOBI-kids study, assessing potential effects of childhood and adolescent exposure to electromagnetic fields (EMF) from mobile communications technologies on brain tumor risk in 14 countries, describe potentially a very small risk [3].

Signs and symptoms of a pediatric CNS tumor vary due to age and location of the tumor. Within the first 5 years of life the leading presenting symptoms are vomiting, balance problems or regression of milestones [4]. In older children persistent and recurrent headaches and vomiting as well as visual problems and behavior changes are the most common symptoms.

Diagnosis is established by cranial and spinal magnetic resonance imaging (MRI) as standard of care with and without contrast. Cranial computer tomography (cCT) plays only a role in the differential diagnosis of craniopharyngioma (calcification), otherwise it should be avoided due to the radiation dose as well as the lower sensitivity/specificity. To perform a spinal MRI initially as staging exam has the advantage to have no artefacts from surgery or other interventions and metastases are frequent in high grade pediatric CNS tumors.

Depending on the location the differential diagnosis can be limited. Tumors in the posterior fossa often present either a low grade glioma (LGG) especially a juvenile pilocytic glioma (JPA) or a medulloblastoma (MB) or ependymoma (EPN). Midline tumors are often either low grade gliomas or germ cell tumors (GCT) or pineoblastomas. In the hemispheres the most frequent tumors are gliomas followed by embryonal tumors or ependymomas. Overall, low grade gliomas are the most frequent pediatric brain tumor representing around 30-50% [5]. The most common high grade CNS tumor is medulloblastoma representing around 20-30% of all childhood CNS tumors [6]. Around 50% of them are diagnosed before the age of 5. The second largest group is represented by high grade glioma including diffuse intrinsic glioma (DIPG) representing around 15% of all pediatric CNS tumors [7]. Ependymoma account for around 10%, they are located anywhere in the CNS including the spine [8]. Otherwise primary spinal tumors in childhood are rare (around 5%), they are either low grade gliomas or ependymomas.

As many pediatric CNS tumors have increased intracranial pressure as leading symptom, an urgent neurosurgical intervention is needed. The intervention should be done by an experienced pediatric neurosurgeon meaning having the experience of regular neurosurgical procedures in this age group per year (most frequent tumor location is in the posterior fossa) and being trained in pediatric neurosurgery. As most of these procedures are high risk procedures, an expert anesthesia as well as a pediatric Intensive Care Unit (ICU) is also necessary. The goal is to perform a one-step procedure: by removing the tumor or parts of the increased intracranial pressure is released, an extraventricular drainage (EVD) or a ventriculo-peritoneal (VP) shunt should be avoided. Often – depending on the location of the tumor – an endoscopic third ventriculostomy (ETV) can help to re-establish the liquor passage; to perform such a procedure in this age group including toddlers is also the quality of a pediatric neurosurgeon. Besides germ cell tumors, which can be potentially diagnosed by markers (AFP, bHCG) only, a histological confirmation is needed in all other tumors especially with the growing knowledge of molecular subgroups. Another exception are patients with a confirmed neurofibromatosis type 1, which leads in 20% to optic pathway gliomas (OPG)

under the age of 6 and with older age to other low grade gliomas [9]. A biopsy in DIPG should only be considered in case of therapeutical consequences meaning within a treatment protocol.

Following surgery a postoperative MRI has to be performed within 72 hours to confirm the extent of resection – the interpretation of the extent of resection by MRI performed after 72 hours is very difficult due to postoperative changes. More and more intraoperative or immediate postoperative MRI is established – this «real time imaging» has the advantage to perform a further resection if residual tumor is detected and safely removable.

Staging has to be completed by cerebrospinal fluid (CSF) cytology by a lumbar puncture at the earliest 7 days following surgery if it can be performed safely. The lumbar puncture is necessary to demonstrate an intact CSF flow.

In the meantime, a pathological diagnosis should be established at least locally. A reference review is standard of care in pediatric CNS tumors within the European study group (SIOPE BTG) including immunohistochemistry and now methylation array – this all leads to an integrated and detailed diagnosis.

Pathology and all the other reference reviews (imaging, irradiation planning, CSF) are extremely important as more and more molecular subgroups are defined leading to an individualized treatment, so over- and under-treatment needs to be avoided.

In medulloblastoma currently at least 4 (to 7) different molecular subgroups have been identified which have already been implemented into the 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system [10-12]. The current European SIOP PNET 5 medulloblastoma treatment protocol for low and standard risk medulloblastoma is a direct consequence of the prognostic impact of molecular subgrouping reflecting a de-escalation of treatment with a lower irradiation dose for the low risk group.

In ependymoma nine different molecular subgroups in three different anatomic locations (cerebrum, posterior fossa and spinal) have been identified – two subgroups with an unfavorable diagnosis leading to new therapeutic concepts [13].

Even low grade gliomas, which have been considered for a long time as a single pathway disease within the RAS/MAPK pathway, are showing different molecular findings - BRAF V600E mutation with a poor prognosis under the current adjuvant conventional treatment in opposite to the BRAF fusion, so different therapeutic concepts are needed [14, 15].

Besides surgery, treatment of pediatric CNS tumors is based on radiation therapy and chemotherapy. A surgical approach should be discussed multidisciplinary – a gross total resection should only be achieved without major permanent sequelae given that additional treatment is available.

For many years radiation therapy has been the only adjuvant treatment, but also responsible for the majority of severe long term side effects. In our days with massive improved radiation techniques and at least in Switzerland the regular use of proton therapy for many childhood CNS tumors long term side effects from radiation therapy should decrease. Embryonal tumors still require craniospinal irradiation with all side effects with regards to neurocognitive function, endocrine function, auditory and ophthalmological problems, cardiovascular problems as well as growth and orthopedic problems.

Chemotherapy has been used since the 1970ies – for low grade gliomas the new first line standard of care. In other high grade tumors chemotherapy should either facilitate to postpone or replace radiation therapy or to regress and devascularize residual tumor for a second look surgery. As not many chemotherapeutic medications can cross the blood brain barrier, agents are limited to vinca-alkaloids (vincristine, vinblastine), platinum derivatives (cisplatin, carboplatin), alkylating agents (lomustin, cyclophosphamide, ifosfamide) or epipodophyllotoxins (etoposide). Other chemotherapeutic concepts include direct intraventricular chemotherapy via a reservoir or the use of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplant.

Newer targeted therapy has so far been tested in phase I-II trials and is currently implemented into new phase III studies. For example a MEK inhibitor will be part of the new LGG treatment protocol. Established so far is the use of everolimus (mTOR inhibition) for the treatment of subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) in patients with underlying tuberous sclerosis (TS).

Over the past decades, long term survival of all pediatric CNS tumors has increased to over 70% - some tumor types like low grade gliomas or WNT-medulloblastomas reaching higher numbers [1]. Unfortunately, no progress has been made in the field of diffuse intrinsic pontine glioma, which has still a dismal prognosis with a medium survival of 6-12 months.

Improvement of diagnosis, treatment options and survival still comes at a price. Survivors of a childhood brain tumor have a significant morbidity leading to premature deaths as an adult mainly due to cardiovascular complications like high blood pressure, cardiomyopathy or intracranial microbleeds [16].

Only 20% of survivors have no long term sequelae – the majority is suffering from endocrine problems, neurocognitive problems etc. [17]. These problems require a life-long specialized follow up care by an interdisciplinary team consisting of neurooncologists, neurosurgeons, radiation oncologists, neurologists, ophthalmologists, endocrinologist and rehabilitation services as well as psychosocial support services. At the pediatric brain and spine tumor center at the UKBB as well as at the clinic for children and adolescents in Aarau such a multidisciplinary clinic has been established and is providing follow up care for survivors of a pediatric CNS tumor – at the UKBB until the age of 18, in Aarau lifelong together with the colleagues of adult neurooncology.

A major focus of research is within the field of long term sequelae. Intervention studies are designed for major areas of long term sequelae like neurocognition or chemotherapy induced peripheral neuropathy [18, 19]. Exercise intervention for improvement of neurocognition, balance, general fitness and reduction of cardiovascular risk factors have shown similar results, which now need to be implemented into daily life.

Pediatric CNS tumors are a very heterogenous group of tumors ranging from tumors for which no intervention is necessary to tumors for which no intervention is changing the dismal outcome. Treatment has to be considered under the different molecular biology of the tumor even within the same group and under the view of long term outcomes.

References

1. SCCR. Annual_Report_SCCR_2015_2016. 2016;
2. https://www.kinderkrebsregister.ch/fileadmin/KKR08/uploads/pdf/Jahresberichte/Annual_Report_SCCR_2015_2016_Einzel_web.pdf.
3. Sato Y, Kojimahara N, Yamaguchi N. Analysis of mobile phone use among young patients with brain tumors in Japan. *Bioelectromagnetics* 38: 349-355, 2017.
4. Calderon C, Ichikawa H, Taki M, et al. ELF exposure from mobile and cordless phones for the epidemiological MOBI-kids study. *Environ Int* 101: 59-69, 2017.
5. Walker D, Wilny S, Grundy R, et al. New clinical guideline from the Royal College of Paediatrics and Child Health with a national awareness campaign accelerates brain tumor diagnosis in UK children—«HeadSmart: Be Brain Tumour Aware». *Neuro Oncol* 18: 445-454, 2016.
6. Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol* 24: 1397-1408, 2009.
7. Packer RJ, et al. Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. *Handb Clin Neurol* 105: 529-548, 2012.
8. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 14: v1-49, 2012.
9. McGuire CS, Sainani KL, Fisher PG. Incidence patterns for ependymoma: a surveillance, epidemiology, and end results study. *J Neurosurg* 110: 725-729, 2009.
10. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and Central Nervous System Tumors in pediatric neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Research* 23: e46-e53, 2017.
11. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123: 465-472, 2012.
12. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncology* 18: 958-971, 2017.
13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131: 803-820, 2016.
14. Patjler KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades and age groups. *Cancer Cell* 27: 728-743, 2015.
15. Lassalle A, Zapotocky M, Mistry M, et al. Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol* 35: 2934-2941, 2017.
16. Lassalle A, Zapotocky M, Bouffet E, et al. An integrative molecular and genomic analysis of pediatric hemispheric low-grade gliomas: an update. *Childs Nerv Syst* 32: 1789-1797, 2016.
17. Armstrong GT. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the childhood cancer survivors study. *Eur J Pediatr Neurol* 14: 298-303, 2010.
18. Vinchon M, Baroncini M, Leblond P, et al. Morbidity and tumor-related mortality among adult survivors of pediatric brain tumor: a review. *Childs Nerv Syst* 27: 697-704, 2011.
19. Riggs L, Piscione J, Laughlin S, et al. Exercise training for neural recovery in a restricted sample of pediatric brain tumor survivors: a controlled clinical trial with crossover of training versus no training. *Neuro-Oncology* 19: 440-450, 2016.
20. Lieber S, Blankenburg M, Apel K, et al. Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 Jan 5. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.12.019. [Epub ahead of print]

Correspondence:

Dr. med. Katrin Scheinemann
Division of Hematology/Oncology
Hospital for Children and Adolescents
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse 25, CH-5001 Aarau
katrin.scheinemann@ksa.ch

Die Bedeutung der Protonentherapie bei der Behandlung kindlicher Hirntumore

Barbara Bachtiry¹, Marc Walser¹, Damien C. Weber^{1,2,3}

¹ Paul Scherrer Institut, ETH Domain, Villigen PSI, Switzerland

² Radiation Oncology Department, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland

³ Radiation Oncology Department, University Hospital Bern, Bern, Switzerland

Tumore des Gehirns und des zentralen Nervensystems zählen zu den häufigsten soliden Tumoren im Kindesalter. Die Strahlentherapie ist neben Operation und Chemotherapie ein wesentlicher Bestandteil in der Behandlung vieler kindlicher Hirntumoren und wird typischerweise über einen Zeitraum von 5-6 Wochen mit täglichen Bestrahlungssitzungen appliziert. Während einer Bestrahlung wird nicht nur Tumorgewebe, sondern auch gesundes Gewebe, welches den Tumor umgibt, mitbestrahlt. Dies kann die Ursache für akute Nebenwirkungen sein, aber auch zu Spätfolgen führen, welche oft viele Jahre nach Therapieende auftreten. Deshalb haben langzeitüberlebende Hirntumorpatienten ein erhöhtes Risiko an strahlentherapie-assoziierten chronischen Spätfolgen wie Zweitumore, kognitive Dysfunktionen, endokrine Störungen, Hörverlust und Gefäßerkrankungen zu erkranken. Studien zeigen, dass Hirntumorpatienten, welche als Kind eine Bestrahlung des Gehirns erhielten, im Erwachsenenalter ein 7-fach höheres Risiko für schwere medizinische Langzeit-Morbidität haben als ihre nicht bestrahlten Geschwister [1]. Die Häufigkeit und Schwere der Spätfolgen stehen in direkter Beziehung zur applizierten Strahlendosis und zum Volumen des bestrahlten Normalgewebes und in indirekter Beziehung zum Alter des Patienten. Aufgrund der Verbesserung im Überleben von Patienten mit kindlichen Hirntumoren gewinnen diese Langzeitschäden zunehmend an Bedeutung.

Strategien welche das Risiko an Langzeitschäden nach Hirnbestrahlung reduzieren sind dringend notwendig.

Der Einsatz der Protonentherapie in der Bestrahlung kindlicher Hirntumore ist eine mögliche Strategie, das Risiko für Spätschäden zu minimieren [2]. Protonen sind Wasserstoffatomkerne, welche auf hohe Geschwindigkeit beschleunigt und in den Tumor geschossen werden. Im Gegensatz zu Photonen (Röntgenstrahlung), welche ihre Energie bereits in einer Tiefe von circa 3 Zentimetern abgeben, geben Protonen ihre Energie erst am Ende ihrer Reichweite ab. An diesem Punkt, dem sogenannten Bragg-Peak, absorbiert das Tumorgewebe die höchste Strahlendosis. Gesundes Hirngewebe welches hinter dem Tumor liegt, bekommt keine Strahlendosis ab.

Protonentherapie am PSI

In Europa wird die Protonentherapie erst seit den 1990er-Jahren an wenigen Zentren durchgeführt. Das Protonenzentrum des Paul Scherrer Institutes ist bislang die einzige Schweizer Institution, welche Protonentherapie anbieten kann, und seit 1984 werden hier Patienten behandelt. Seit 1996 kommt die sogenannte Spot-Scanning Technik zum Einsatz, eine Methode, welche am PSI entwickelt wurde. Diese Technik erlaubt es, den Tumor mit dem Protonenstrahl Punkt für Punkt abzutasten, was eine höchst mögliche Anpassung der Strahlendosis an das Tumorgebiet erlaubt und damit die Strahlendosis im gesunden Gewebe minimiert. Dadurch kann das Risiko sekundärer Strahlenfolgen reduziert werden.

Seit 1997 wurden am PSI mehr als 500 Kinder bestrahlt, seit 2004 werden auch Säuglinge und Kleinkinder in Narkose mit Protonen behandelt. Die Narkosen erfolgen durch das Anästhesieteam des Kinderspitals Zürich. Die Therapiekosten werden von allen Schweizer Krankenkassen übernommen.

Vorteile der Protonentherapie bei der Behandlung kindlicher Hirntumoren

Kognitive Funktionen

Das kindliche Hirngewebe ist sehr vulnerabel gegenüber ionisierender Strahlung. Insbesondere Säuglinge und Kleinkinder unter 5 Jahren erleiden nach einer Hirnbestrahlung signifikante kognitive Defizite. Je älter ein Kind zum Zeitpunkt der Bestrahlung ist, umso weniger ausgeprägt sind die negativen Effekte auf die kognitiven Funktionen [3]. Vergleichsstudien zwischen Photonen- und Protonentherapie zeigen, dass der Einsatz von Protonentherapie den Anteil des bestrahlten Hirngewebes und in der Folge neurokognitive Spätfolgen deutlich vermindern kann [4]. Insbesondere in den Bereichen der verbalen und wahrnehmenden Intelligenz sowie im Merkvermögen können deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden.

Hormone

Bestrahlung der hypothalamischen-hypophysären Achse mit einer Dosis von 30 Gy führt in 30% der Patienten

zu einem Ausfall des Wachstumshormons und konsekutivem Wachstumsdefizit [5]. Auch die Sexualhormone, ACTH und TSH können betroffen sein, wobei hier oft eine längere Latenzzeit zu beobachten ist [6]. Hier zeigt die Protonentherapie deutliche Vorteile: Eine Vergleichsstudie zwischen Protonen – und Photonentherapie konnte bei Kindern mit Medulloblastom deutlich zeigen, dass mit Hilfe von Protonentherapie die mediane Dosis am Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse signifikant gesenkt werden kann [7]. Dies führt zu einer 75%igen Risikoreduktion für Defizite des Wachstumshormons und 85%ige Risikoreduktion für Hypothyroidismus.

Hörfunktion

Hörleitungsstörungen treten nach einer Strahlentherapie relativ frühzeitig auf und sind in den meisten Fällen reversibel. Sensorische Hörstörungen hingegen treten nach einer Strahlentherapie verzögert auf und sind meist permanent. Studien zeigen, dass 36% der langzeitüberlebenden Hirnpatienten Hörhilfen benötigen oder sogar einen kompletten Hörverlust erleiden [8].

Im Vergleich dazu ist der Hörverlust nach Protonentherapie deutlich weniger ausgeprägt: Nur 16% Patienten mit Medulloblastom benötigen Hörhilfen und nur 5% erleiden einen kompletten Hörverlust nach kombinierter Behandlung mit Protonen und Cisplatin [9-11]. Diese guten Ergebnisse wurden auch für atypische teratoid-rhabdoide Tumoren berichtet [12].

Gefässveränderungen

Spätnebenwirkungen an Blutgefässen nach Bestrahlung können sowohl im Gehirn als auch am Herzen auftreten. Diese Komplikationen treten typischerweise viele Jahre nach einer Strahlentherapie auf. 36% der langzeitüberlebenden pädiatrischen Hirnpatienten erleiden nach einer Strahlentherapie zerebrovaskuläre Komplikationen wie Mikroblutungen und Kavernome [13]. Im Vergleich zu ihren Geschwistern haben Hirntumorpatienten nach einer Strahlentherapie ein 29-fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden [14]. Bei der Bestrahlung der kranio-spinalen Achse führen niedrige Strahlendosen an Lunge und Herz zu einem erhöhten Risiko an kardialer Spättoxizität.

Mit Hilfe der Protonentherapie kann durch die Reduktion der Strahlendosis an den vaskulären Strukturen im Gehirn und am Herzen das Risiko für Langzeitnebenwirkungen an diesen Strukturen um mindestens 25% bis zu 100% reduziert werden [15, 16].

Sekundärtumore

Patienten, welche mittels Strahlentherapie behandelt wurden, haben ein Risiko von 8%, im Laufe ihres Lebens an einem Sekundärtumor zu erkranken [17]. Typischerweise treten diese strahlentherapie-induzierten Sekundärtumore 10 oder mehr Jahre nach Therapieende auf [18]. Mo-

dellbasierte Vergleichsstudien zeigen, dass die Inzidenz sekundärer Tumore nach kraniospinaler Achsenbestrahlung um den Faktor 8 gegenüber moderner Photonentherapietechniken wie intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) und um den Faktor 15 gegenüber konventioneller Photonentherapie reduziert werden kann [19].

Behandelte Tumorentitäten und Erfahrungen am PSI

Das therapeutische Vorgehen in der Behandlung von Hirntumoren ist vom Tumortyp und vom Alter des Patienten abhängig. Am PSI werden embryonale Tumoren wie das Medulloblastom, supratentorielle primitive neuroektodermale Tumoren (PNET) und atypische teratoide/rhabdoide Tumoren, astrozytäre und ependymale Tumoren sowie Tumoren der Sellaregion wie das Kraniopharyngeom, Keimzell-, Pinealis-, oder Plexus-choroideus-Tumoren mittels Protonentherapie behandelt.

Embryonale Tumoren

Medulloblastome treten meist im Bereich des IV. Ventrikels und des Kleinhirns auf, während PNETs supratentoriell entstehen. Da diese Tumoren dazu tendieren, sich entlang der Leptomeningen und der Liquorräume auszubreiten, muss nach erfolgter Operation und eventueller Chemotherapie sowohl das Tumorbett als auch der gesamte Liquorraum (=kraniospinale Ganzachse) bestrahlt werden. Die klaren Vorteile der Protonentherapie gegenüber der konventionellen Strahlentherapie mit Photonen bestehen darin, dass die Mitbestrahlung von Herz, Lunge, Leber, Schilddrüse und Gonaden verringert beziehungsweise komplett vermieden werden kann und so sekundäre Langzeitfolgen deutlich verringert werden (siehe Abb. 1) [9, 10, 15]. Atypische teratoide-rhabdoide Tumoren (AT/RT) sind sehr selten und treten typischerweise in sehr jungen Kindern unter 2 Jahren auf. Am PSI wurden mittlerweile über 20 Kinder mit AT/RT behandelt und die Auswertung der Daten zeigte eine exzellente lokale Tumorkontrollrate und eine geringe Nebenwirkungsrate [20].

Astrozytäre Tumoren

Diese Tumorgruppe ist sehr heterogen was ihr Wachstumspotential und ihre Prognose betrifft. Bei niedriggradigen Gliomen (LGG) wird die Protonentherapie vorzugsweise bei inoperablen oder rezidierten Tumoren nach Operation und/oder Chemotherapie eingesetzt. Strahlenempfindliche Strukturen, welche den Tumor umgeben, wie gesundes Hirngewebe, Hypophyse, Hippocampus und Augennerven, können maximal geschont werden. Eine Auswertung der am PSI mit Protonentherapie behandelten LGG Patienten ergab ein 3-Jahres Überleben von 83.4% bei einer minimalen Nebenwirkungsrate (G3, CTC v.4.0) von 4% [21]. Höhergradige Gliome können selten komplett reseziert werden. Eine adjuvante Bestrahlung sollte immer erfolgen, meist in Kombination mit

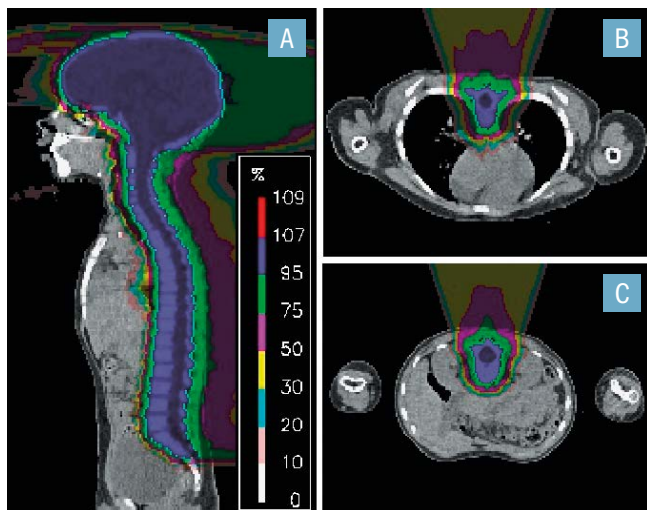


Abb. 1. Typischer Protonenbestrahlungsplan einer kraniospinalen Achsenbestrahlung eines Kindes mit Medulloblastom. Die verschiedenen Farben zeigen die Dosis im Gewebe (%) an.

A: Der Protonenstrahl tritt von dorsal in den Körper ein und stoppt genau an der Vorderkante der Wirbelkörper. Gesundes Gewebe, welches vor der Wirbelsäule liegt, erhält keine Strahlendosis. Die Strahlendosisverteilung am transversalen CT zeigt, dass die Dosisbelastung an Herz und Lunge (B) sowie Nieren, Darm und Leber (C) Null ist.

einer Chemotherapie. Die Prognose bei höhergradigen Gliomen bleibt jedoch leider trotzdem schlecht.

Ependymome

Für Grad II-III Ependymome der hinteren Schädelgrube ist die postoperative Strahlentherapie Behandlungsstandard. Die Vollständigkeit der Operation hat den grössten Einfluss auf die Prognose. Eine Datenanalyse der am PSI mit Protonen behandelten Ependymompatienten (n=50, 1-15 Jahre) ergab eine lokale Tumorkontrollrate von 78% und eine 5-Jahresüberlebensrate von 84% [22].

Konklusion

Die Protonentherapie ermöglicht eine optimale Anpassung der Strahlendosis an die individuelle Anatomie des Tumors und reduziert so unnötig hohe Strahlendosen ausserhalb des Zielgebietes. Insbesondere bei der Behandlung kindlicher Hirntumore können neurokognitive und endokrine Funktionen so erhalten werden. Das Risiko von Sekundärtumoren und Langzeitschäden an den Blutgefässen und dem Herzen wird deutlich verringert. Aus diesem Grund sollte jedes Kind, welches eine Strahlentherapie benötigt, bevorzugt mit Protonentherapie behandelt werden. Die Überweisung eines Kindes zur Protonentherapie erfolgt über die Patienten-anmeldung des Zentrums, protonentherapie@psi.ch.

Literatur

1. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355: 1572-1582, 2006.
2. Gondi V, Yock TI, and Mehta MP. Proton therapy for paediatric CNS tumours - improving treatment-related outcomes. *Nat Rev Neurol* 12: 334-345, 2016.
3. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, et al. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol* 27: 3691-3697, 2009.
4. Pulsifer MB, Sethi RV, Kuhlthau KA, et al. Early cognitive outcomes following proton radiation in pediatric patients with brain and central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93: 400-407, 2015.
5. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20: p. 342-353, 2013.
6. Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb Dh, et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89: 1060-1068, 2014.
7. Vatner RE, Weyman E, Goebel C, et al. Endocrine Deficiency as a Function of Proton Radiation Dose to the Hypothalamus in Children With Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96: S231-S232, 2016.
8. Brinkman TM, Bass JK, Li Z, et al. Treatment-induced hearing loss and adult social outcomes in survivors of childhood CNS and non-CNS solid tumors: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer* 121: 4053-4061, 2015.
9. Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, et al. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol* 6: 58, 2011.
10. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 17: 287-298, 2016.
11. Jimenez RB, Sethi R, Depauw N, et al. Proton radiation therapy for pediatric medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: outcomes for very young children treated with upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87: 120-126, 2013.
12. De Amorim Bernstein K, Sethi R, Trofimov A, et al., Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86: 114-120, 2013.
13. Passos J, Nzwalo H, Margues J, et al. Late Cerebrovascular Complications After Radiotherapy for Childhood Primary Central Nervous System Tumors. *Pediatr Neurol* 53: 211-215, 2015.
14. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 24: 5277-5282, 2006.
15. Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, et al. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiation Oncol* 113: p. 84-88, 2014.
16. Boehling NS, Grosshans DR, Bluett JB, et al., Dosimetric comparison of three-dimensional conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, and intensity-modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 643-652, 2012.
17. SEER Cancer Statistics, 1975-2000. Bethesda: National Cancer Institute, 2003.

18. Morris EB, Gajjar A, Okuma JO, et al., Survival and late mortality in long-term survivors of pediatric CNS tumors. J Clin Oncol 25: 1532-1538, 2007.
19. Miralbell R, Lomax A, Cella L, and Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54: 824-829, 2002.
20. Weber DC, Ares C, Malyapa R, et al. Tumor control and QoL outcomes of very young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor treated with focal only chemo-radiation therapy using pencil beam scanning proton therapy. J Neurooncol 121: 389-397, 2015.
21. Badiyan SN, Ulmer S, Ahlhelm FJ, et al. Clinical and radiologic outcomes in adults and children treated with pencil-beam scanning proton therapy for low grade glioma. Int J Particle Therapy 1: 386-398, 2014.
22. Ares C, Albertini F, Frei-Welte M, et al. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. J Neurooncol 128: 137-145, 2016.

Correspondence:

PD Dr. med. Barbara Bachtiary
Paul Scherrer Institut
Zentrum für Protonentherapie
WPTA/138, CH-5232 Villigen PSI
barbara.bachtiary@psi.ch



PROPOSAL OF RESEARCH GRANT

Motivated requests have to be presented at the latest on **September 15th 2018**.

- The support of preclinical and clinical research as well as research in the field of public health will be granted of a sum of 1 million Swiss francs.
- The request must describe the significance of the results in the fight against cancer and in the care of patients.
- The request must describe the research plan, and provide a CV, a list of publication and the detailed financial needs.
- The duration of the grant will not exceed 3 years.
- The request must be written in English.
- The conditions and rules are detailed on the website: www.fondaction.ch.
- The grant proposal will be assessed by the scientific commission with the help of external experts.
- The request should be printed on paper and send to the address below:

FOND'ACTION CONTRE LE CANCER, AVENUE DE RUMINE 55, 1005 LAUSANNE, INFO@FONDACTION.CH

Psychoonkologie im Hirntumorzentrum, ein Beispiel

Anja Waldmeier, Psychologin, Psychosomatik, Universitätsspital Basel

Während ich die richtigen Worte für einen eleganten Einstieg in meinen Bericht suche, bin ich kurz versucht, mir eine Wortfindungsstörung zu diagnostizieren. So geht es vielen meiner Patienten und Patientinnen* im Gespräch bei mir. Eine paradoxe Situation: Ich biete psychoonkologische Gespräche für Hirntumorpatienten an, und häufig ist genau bei diesen Menschen das Sprechen erschwert. Natürlich sind Sprachschwierigkeiten nur eine von diversen, sehr vielfältigen Symptomen, die die Patienten und ihr Umfeld belasten können.

«Krebs trifft den ganzen Menschen», der Untertitel einer Krebsligabroschüre [1] ist wohl selten so treffend wie bei Hirntumorpatienten. Die Broschüre führt aus: «Krebs ist zwar eine körperliche Krankheit, sie betrifft aber den ganzen Menschen und hat grosse Auswirkungen auf das psychische Befinden» (S. 5). Bei Hirntumorpatienten ist die Trennung zwischen Körper und Psyche häufig gar nicht erst möglich. Ein Hirntumor und seine Behandlung können wie andere Tumore körperliche Beschwerden verursachen und damit Patienten und Angehörige psychisch belasten. Er kann aber auch direkt hirnorganische Phänomene mit sich bringen, welche die Persönlichkeit, die Emotionalität eines Patienten stark verändern. Diese psychischen Beeinträchtigungen und Veränderungen werden oft belastender wahrgenommen als körperliche Symptome, nicht immer von den Patienten, fast ausnahmslos jedoch von den Angehörigen. Insbesondere werden die Herausforderungen für Angehörige grösser, wenn Patienten aufgrund ihres Tumorleidens wesensverändert sind. In diesen wie anderen Situationen kann die Psychoonkologin eine wichtige Ansprechperson werden und hilfreiche Unterstützung für Angehörige bieten.

Exemplarisch möchte ich in diesem Bericht die Begleitung des Ehepaars M. beschreiben. Frau M. sowie ihr Mann sind beide 62jährig. Frau M. leidet an einem Glioblastom, einem Hirntumor WHO-Grad IV.

Das Ehepaar wurde mir vom behandelnden Onkologen zugewiesen, weil er den angehörigen Ehemann als sehr belastet wahrnahm. Es gab einen telefonischen Kontakt, Herr M. war skeptisch, ob es ein persönliches Gespräch braucht. Erst zwei Monate später meldet er sich erneut und bittet um einen Termin für sich und seine Frau. Zurückhaltung der Betroffenen zu Beginn und dann erst eine Kontaktaufnahme bei Verschlechterung der Situation geschieht häufig.

Herr M. erschien verspätet und aufgewühlt zum ersten Gespräch. Seine Frau habe während der Suche meines Büros die Geduld verloren und sei davongelaufen. Nun nehme sie das Telefon nicht ab, er wisse nicht, wo sie sei. Sofort sind wir im Thema und am Problem dran: Seine Frau sei emotional «unberechenbar» geworden, er wisse nicht, wie er damit umgehen soll. Teilweise sei sie verbal aggressiv, dass die Kinder und er sich nicht mehr wohl fühlen würden. Sie sei nicht mehr fähig, Empathie zu zeigen und sich um etwas anderes zu kümmern, als um sich selbst. Er sei erschöpft und überfordert damit, seine Frau rund um die Uhr um sich zu haben. Im Gespräch versuchte ich, seinen Gefühlen und Schwierigkeiten Raum und Anerkennung zu geben. Häufig stellen Menschen im Falle einer Erkrankung ihrer Partner oder nahen Angehörigen ihre eigenen Bedürfnisse hinten an. Eine klare Benennung und ein bewusster Umgang damit kann Teil einer psychoonkologischen Begleitung sein.

Zum nächsten Gespräch erschien Frau M. ebenfalls und schilderte eine völlig andere Erlebenswelt. Sie äusserte sich recht zufrieden mit der Situation. Körperlich gehe es ihr aktuell ziemlich gut und sie mache regelmässig Tagesausflüge. Sie habe nun beschlossen, keine weitere Krebsterapie in Anspruch zu nehmen, da sie das Gefühl habe, damit nur ihr Leiden zu verlängern. Sie habe dies den Familienmitgliedern und Freunden allen persönlich mitgeteilt und werde dabei auch unterstützt. Die Pati-

* Im Folgenden wird aus Gründen der Lesbarkeit auf die Verwendung der weiblichen Form verzichtet, wobei immer sowohl weibliche als auch männliche Personen gemeint sind.

entin war in ihren Aussagen sehr klar und wirkte nicht wesensverändert oder kognitiv eingeschränkt.

Erst im Verlauf des Gesprächs wurden die vom Ehemann im ersten Kontakt berichteten emotionalen Schwierigkeiten eingebracht. Frau M. formulierte ebenfalls, dass sie «um sich selbst drehe». In ihrem Bericht wurde deutlich, dass sie ihre veränderte Emotionalität und ihre zunehmende Egozentrik sehr wohl wahrnahm. Sie merkte, dass ihr die anderen, auch ihre Familie einfach nicht mehr so wichtig seien. Dies tue ihr leid.

Herr M. reagierte mit Verblüffung auf diese Eröffnung: Damit hatte er nicht gerechnet. Die klare Benennung der Probleme durch die Patientin ermöglichte nun eine offene Diskussion. Ich half den beiden die Symptomatik klarer als Teil der Krankheit zu sehen. Ausserdem wurde Herr M. in seinem Leid wahrgenommen. Etwas, was auch im ersten Gespräch möglich war, nun aber unter Einbezug seiner Frau deutlich an Bedeutung gewann. Durch meine Leitung war eine Benennung der Probleme und schwieriger Gefühle ohne gegenseitige Schuldzuweisung möglich. In der Folge konnten wir konkrete Verbesserungsmöglichkeiten besprechen und umsetzen. Bereits mit zwei

Gesprächen war für das Ehepaar eine wichtige Klärung möglich, sodass keine weitere psychoonkologische Begleitung nötig war.

Die psychoonkologische Begleitung von Hirntumorpatienten und ihren Angehörigen bringt immer wieder neue Herausforderungen mit sich. Stets gilt es, Verständnis für diese einmaligen Lebenssituationen zu finden, um die Menschen dann ein Stück auf ihrem Weg begleiten zu dürfen.

Literatur

1. Alder J, Wössmer B, Hurschler M, et al. Wenn auch die Seele leidet, Krebs trifft den ganzen Menschen, ein Ratgeber der Krebsliga für Betroffene. Krebsliga Schweiz, Bern, 2014.

Korrespondenz:

Anja Waldmeier, M.Sc.
Psychologin, Psychosomatik
Universitätsspital Basel
Hebelstrasse 2, CH-4031 Basel
anjalarissa.waldmeier@usb.ch

Formation en Psycho-oncologie

Certificate of Advanced Studies (CAS) / Modules individuels

- **ORGANISATION** : Université de Lausanne, DP-CHUV et Ligue suisse contre le cancer
- **DATES ET LIEU** : de janvier 2019 à janvier 2021, à Lausanne
- **CURSUS** : 4 modules de formation, supervisions, stage et mémoire
Les modules 1 et 2 peuvent être suivis séparément.

PUBLIC CIBLE :

- Professionnel·le·s travaillant en oncologie (médecins, psychologues, infirmier·ère·s, assistant·e·s sociaux·ales)

OBJECTIFS :

- Elargir la compréhension de l'état psychique du patient atteint de cancer
- Augmenter les compétences psychologiques, relationnelles et communicationnelles
- Initier un processus de réflexion, de retour sur les pratiques et identifier les mécanismes adaptatifs et défensifs face au patient
- Acquérir des connaissances de base en oncologie et psychiatrie

DNA methylation profiling – ein neues Tool der molekularen Tumordiagnostik

Jürgen Hench, Stephan Frank

Fachbereich Neuropathologie, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie
Universitätsspital Basel, Basel

In der molekularen Routinediagnostik von Tumoren ist epigenetischen Veränderungen bislang nur geringe Aufmerksamkeit zuteilgeworden. Durch die Verfügbarkeit genomweiter DNA-Methylomanalysen ist dieses Szenario aktuell einem bemerkenswerten Umbruch unterworfen. Jüngste Publikationen legen nahe, dass – zumindest für Hirntumoren – die Analyse genomweiter DNA-Methylierungsprofile nicht nur der konventionellen, auf histologischen und immunphänotypischen Kriterien basierenden Tumortypisierung in ihrer diagnostischen Trennschärfe deutlich überlegen ist, sondern auch zur prognostischen Stratifizierung sowie zur Identifikation therapeutischer Angriffspunkte herangezogen werden kann. Im Folgenden möchten wir das Potenzial dieses am Institut für Medizinische Genetik und Pathologie des Universitätsspitals Basel etablierten Angebots mit speziellem Fokus auf die Diagnostik von Hirntumoren und Tumoren unbekannten Ursprungs diskutieren.

Einführung: Die aktuelle WHO-Klassifikation (2016) unterscheidet mehr als 100 Hirntumor-Arten bzw. -Varianten [1]. Dieses ausserordentlich breite Entitäts-Spektrum führt in der histopathologischen Hirntumordiagnostik zu erheblicher *inter-observer* Variabilität [2-4]. Daher wurden durch die WHO erstmals auch molekulare Marker als entitätsdefinierende Merkmale deklariert (z.B. 1p/19q Ko-Deletionen für oligodendrogliale Tumoren (LOH1p/19q); IDH1/2 Mutationen für diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren; H3K27M Mutation für diffuse Gliome der Mittellinie), allerdings ohne hierfür verbindliche methodische Protokolle zu definieren. So kann beispielsweise der LOH1p/19q Status prinzipiell über FISH-, PCR- oder Ligase-basierte Methoden erhoben werden, und auch Analyseverfahren weiterer essentieller molekularer Marker, wie insbesondere des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus, sind bislang nicht standardisiert. Dies erschwert in der Praxis ein einheitliches onkologisches Patienten-Management.

Als Ausweg aus dieser unbefriedigenden Situation bietet sich seit Neuem die Analyse genomweiter DNA-Methylierungsprofile an. Dabei reflektiert das Methylom eines

Tumors einerseits die Ursprungszelle (*cell of origin*), resultiert jedoch andererseits auch aus Tumorgenese-assoziierten genomischen Aberrationen [5, 6]. Das genomweite DNA-Methylierungsprofil ist damit tumorspezifisch, was bereits zur Identifikation neuer Hirntumor(sub)gruppen beigetragen hat [4, 7-14]. Da die DNA-Methylierung chemisch stabil ist, eignet sich Paraffin-eingebettetes Tumorgewebe für entsprechende Analysen [15], wenngleich aus unserer Erfahrung der Analyse aus Nativgewebe isolierter DNA Vorzug zu geben ist.

Workflow: Der am Institut für Medizinische Genetik und Pathologie des Universitätsspitals Basel etablierte Workflow zur Analyse des DNA-Methyloms in der integrativen Hirntumor-Diagnostik (Abb. 1) umfasst: Isolation von mindestens 500 ng DNA, typischerweise aus dem

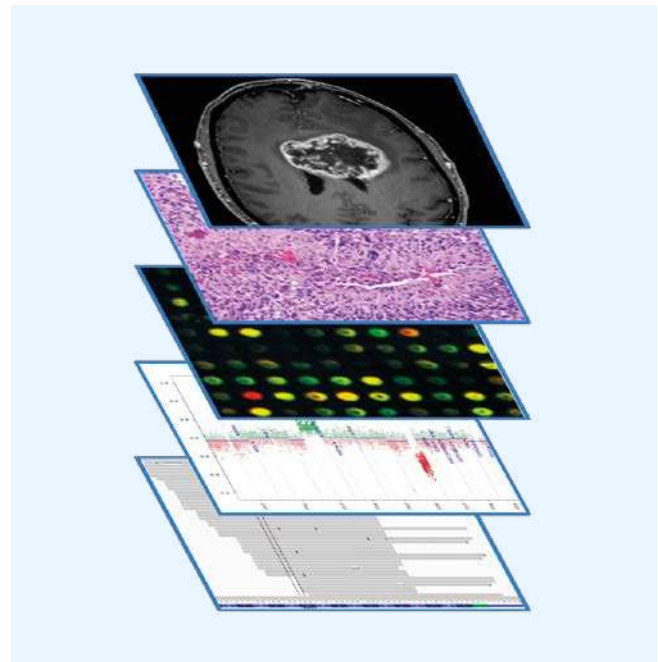


Abb. 1. Integrative Diagnostik von (Hirn)tumoren: Radiologie > Histologie > Methylom-Klassifikation/Kopienzahl-Analyse > Sequenzierung.

intraoperativen Nativ-Schnellschnittgewebe anschliessend an dessen histologische Begutachtung; Roboter-assistierte *multiplex ligation probe amplification* (MLPA) als interne «Qualitätskontrolle» mit Resultaten am nächsten Arbeitstag für IDH1/2-Status, LOH1p/19q sowie CDKN2A/B Kopienzahl; Bisulfit-Konversion der DNA und PCR-basierte Umschreibung; Hybridisierung der konvertierten DNA auf Illumina Infinium EPIC 850K Microarray (Variante einer *comparative genomic hybridization*, CGH), Datenauslesung und Speicherung (IDAT-Format); Einspeisen der Datensätze auf einen Rechner des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ, Heidelberg; www.molecularneuropathology.org), der mittels *machine learning* (sog. künstliche Intelligenz) die diagnostische Zuordnung des Tumors zu einer Methylierungsklasse vornimmt und hierüber berichtet. Der Bericht enthält auch Angaben zum MGMT-Promotor-Methylierungsstatus und eine Darstellung genomweiter Veränderungen der DNA-Kopienanzahl (*copy number variations*, CNV; auf Basis der CGH-Analyse). Anhand der CNV können u.a. die Diagnose mittlerweile molekular definierter Oligodendrogliome (LOH 1p/19q) gesichert wie auch therapeutisch relevante Genamplifikationen (z.B. EGFR) erfasst werden.

«**Basel Experience**»: Die seit einem Jahr gängige Routineanwendung des Verfahrens in der hausinternen Hirntumordiagnostik führt in ca. 10% zu einer Präzisierung,

z.T. mit gradierungs- und therapierelevanter Revision der initialen histologischen Diagnose. Dies deckt sich mit Erfahrungen anderer an der Classifier-Etablierung beteiligter Zentren [15]. So konnten wiederholt auch seltene Hirntumorentitäten bestätigt werden, deren Diagnose auf Basis konventioneller Methoden nicht definitiv zu stellen war. Zeitaufwendige und teure Analysen wie FISH, Sanger- und NGS-Methoden wurden nun aus der Hirntumor-Routinediagnostik nahezu verdrängt. Sie bleiben vorrangig sog. «Lern-Fällen» vorbehalten, die zur Verbesserung des Referenzkollektivs molekular bestmöglich charakterisiert werden sollten. Dies betrifft vorrangig Einzelfälle, deren DNA-Methylierungsprofile sich trotz der hohen diagnostischen Granularität des Hirntumor Classifiers keiner definierten Entität zuordnen lassen. Durch die rapide Zunahme verfügbarer Tumormethylom-Datensätze ist die Identifikation weiterer neuer Tumor(sub)entitäten zu erwarten (Abb. 2).

Weitere Tumor-Classifier: Die flächendeckende Erhebung von Tumormethylom-Daten dürfte die Präzision existierender Klassifizierungs-Algorithmen in naher Zukunft signifikant steigern. Neben der Identifikation neuer Entitäten wird dies eine bessere prognostische Stratifizierung sowie ggf. optimierte Therapieansätze zur Folge haben. So verwenden wir für Meningeome bereits jetzt einen prognostischen Classifier, der das biologische Ver-

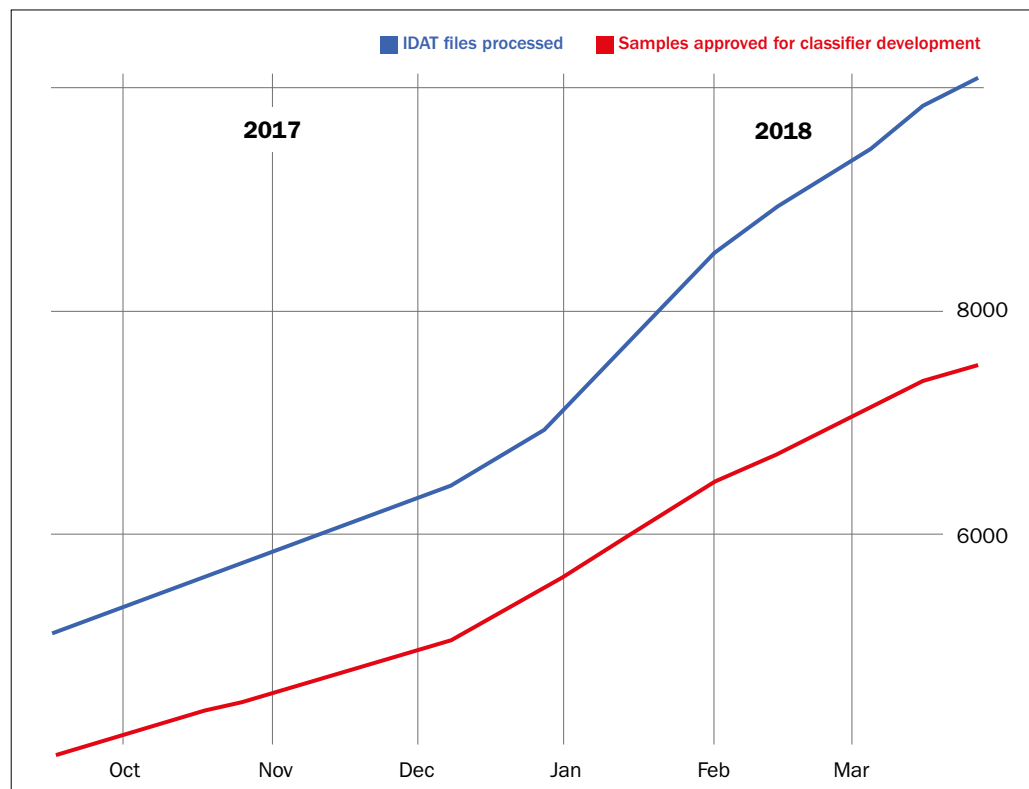


Abb. 2. Die Analysenstatistik des Brain Tumor DNA Methylation Classifiers [15] zeigt eine rapide Zunahme extern eingesandter Tumormethylome. Ein signifikanter Anteil (rot) dient der Verbesserung der diagnostischen Granularität (<http://www.molecularneuropathology.org>).

halten dieser Tumoren deutlich besser als das konventionelle WHO-Grading erfasst [16]. Desweiteren können wir derzeit auf den Prototypen eines Weichteiltumor-Classifiers zugreifen. Dieses unter DKFZ-Federführung (Dr. C. Kölsche und Kollegen; u.a. Mitwirkung des Knochentumor-Referenzzentrums an unserem Institut) entwickelte System erlaubt u.a. die Differenzierung peripherer Nervenscheidentumoren. Hier ist zu erwarten, dass die zahlreichen mit erheblicher diagnostischer Unsicherheit behafteten «Hybrid»- bzw. «Borderline»-Tumoren inkl. z.B. zellreicher Schwannome aufgrund ihres Methyloms einer biologischen Entität zugeordnet, und dadurch die oft schwierigen prognostischen Einschätzungen optimiert werden können. Neben diesen Applikationen kommt die Methylom-Analyse auch in der Primarius-Suche beim Syndrom des unbekannten Tumors (*cancer of unknown primary*, CUP) zum Einsatz. Über die Forschungsgruppe von Prof. M. Esteller (Barcelona) haben wir Zugang zu EPICUP, einem Algorithmus zur Identifikation des Ursprungsgewebes metastasierender Tumoren [17]. EPICUP konnte bereits eine Reihe morphologisch und mittels NGS-/FISH-Untersuchungen nicht klassifizierbarer Metastasen überzeugend einem Primarius zuordnen. Auch hier zeigt sich, dass die Methode aufgrund ihrer globalen, nicht zielgerichteten Datenerhebung der konventionellen Aufarbeitung mehrfach überlegen ist. Vor allem aus der Kombination histologischer Diagnostik, Entitätszuordnung mittels Methylom-Analyse, und daraus abgeleitet gezielter Suche prognostischer und prädiktiver genetischer Veränderungen, ergeben sich neue Möglichkeiten für das individualisierte onkologische Patienten-Management. Dies gilt insbesondere für entdifferenzierte Tumoren, die sich bislang trotz aufwendiger immunhistochemischer und (teurer) molekularer Analysen nicht näher zuordnen liessen, nun aber mittels eines einzigen Verfahrens mehrheitlich diagnostizierbar sind. Seltene Entitäten, wie z.B. das NUT-Mittellinienkarzinom, aber auch therapeutisch relevante, seltenere Subgruppen von Mamma-, Lungen-, Kolon- und Prostatakarzinomen sind derzeit noch nicht im EPICUP-Classifer erfasst bzw. differenzierbar, so dass die Steigerung der Granularität dieses Systems eine Aufgabe für die kommenden Jahre bleibt.

Wirtschaftlichkeit: Die Methylom-Erhebung wird gemäss Schweizer Richtlinien (Tarmed) als «komparative genomische Hybridisierung» mit ca. 1000 Taxpunkten vergütet, liegt damit knapp unterhalb der Kosten für eine «FISH-Untersuchung mit 2 Sonden» und ist ca. 30% günstiger als einfache Sanger- und NGS-Analysen. Dieses aus ökonomischer Sicht derzeit alternativlose Analyse-Angebot profitiert von der kosten- wie zeitintensiven Vorarbeit des DKFZ, das den DNA-Methylierungs-Classifer bis auf Weiteres öffentlich kostenlos zur Verfügung stellt; den Patienten stellen wir die Classifier-Benutzung konsequenterweise nicht in Rechnung.

Perspektive: Die Methylom-Diagnostik anhand grosser Referenzkollektive, künstlicher Intelligenz und bislang unübertroffener diagnostischer Trennschärfe hat grosses Potential, den aktuellen Standard der «individualisierten Medizin» zu transformieren. In wissenschaftlichem Rahmen ermöglichte das Methylierungsmuster zellfreier DNA (cfDNA) im peripheren Blut bereits für einige Tumorarten eine Früherkennung: konkret konnten Ovarial- und Mammakarzinome bereits mehr als ein Jahr vor klinischer Diagnose über den Nachweis aberrant methylierter cfDNA-Fragmente detektiert werden [18, 19]. Im Gegensatz zur mutationsbasierten «liquid biopsy» erfasst die Methylierungsanalyse ein breiteres Spektrum zirkulierender DNA-Fragmente, so dass sich neben Sensitivitätssteigerungen bei der Früherkennung auch eine optimierte Tumornachsorge (Therapieansprechen bzw. zeitiges Erkennen von Tumorprogress unter Therapie) erwarten lässt. Insbesondere über Methylome von Primarii-Gewebe sind *bona fide* personalisierte Biomarker definierbar. Auch lassen sich bereits jetzt lokalisierte Tumorleiden (synchrone Primarii) von Systemerkrankungen (Primarius und Metastase(n)) über ihre spezifischen Methylierungs- und CNV-Profile unterscheiden.

Fazit für die Praxis: In der Hirntumordiagnostik ermöglichen Klassifikationsalgorithmen für genomweite DNA-Methylierungsprofile eine bislang unerreichte Präzision [15]. Mehrere molekulare Standard-Parameter wie LOH1p/19q, IDH-Status (indirekt) sowie MGMT-Promotor-Methylierung werden durch eine einzelne, preisgünstige Analyse erfasst. Auch die Stratifizierung von Gliompatienten für Immuntherapien (z.B. anhand PD-L1 Promotor-Methylierungsstatus) ist denkbar [20]. Für die CUP-Diagnostik, die prognostische Einstufung von Meningeomen, sowie die Differenzierung von Sarkomen/Weichteiltumoren stehen schon jetzt erste *machine learning*-Algorithmen zur Verfügung. Die erforderliche diagnostische Pipeline ist am Institut für Medizinische Genetik und Pathologie des Universitätsspitals Basel etabliert.

Literatur

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al., WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised 4th edition. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2016.
2. van den Bent MJ: Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 120: 297–304, 2010.
3. Ellison DW, Kocak M, Figarella-Branger D, et al., Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *J Negat Results Biomed* 10: 7, 2011.
4. Sturm D, Orr B, Toprak U, et al., New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell* 164: 1060–1072, 2016.
5. Fernandez AF, Assenov Y, Martin-Subero JI, et al., A DNA methylation fingerprint of 1628 human samples. *Genome Res* 22: 407–419, 2012.

6. Hovestadt V, Jones DTW, Picelli S, et al., Decoding the regulatory landscape of medulloblastoma using DNA methylation sequencing. *Nature* 510: 537–541, 2014.
7. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 22: 425–437, 2012.
8. Reuss DE, Kratz A, Sahm F, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol* 130: 407–417, 2015.
9. Pajtler KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 27: 728–743, 2015.
10. Lambert SR, Witt H, Hovestadt V, et al. Differential expression and methylation of brain developmental genes define location-specific subsets of pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 126: 291–301, 2013.
11. Thomas C, Sill M, Ruland V, et al. Methylation profiling of choroid plexus tumors reveals 3 clinically distinct subgroups. *Neuro-Oncol* 18: 790–796, 2016.
12. Mack SC, Witt H, Piro RM, et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature* 506: 445–450, 2014.
13. Johann PD, Erkek S, Zapatka M, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors are comprised of three epigenetic subgroups with distinct enhancer landscapes. *Cancer Cell* 29: 379–393, 2016.
14. Wiestler B, Capper D, Sill M, et al. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 128: 561–571, 2014.
15. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA Methylation-Based Classification of Central Nervous System Tumours. *Nature* 555: 469–474, 2018.
16. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 18: 682–694, 2017.
17. Moran S, Martínez-Cardús A, Sayols S, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 17: 1386–1395, 2016.
18. Widschwendter M, Evans I, Jones A, et al. Methylation Patterns in Serum DNA for Early Identification of Disseminated Breast Cancer. *Genome Med* 9: 115, 2017.
19. Widschwendter M, Zikan M, Wahl B, et al. The Potential of Circulating Tumor DNA Methylation Analysis for the Early Detection and Management of Ovarian Cancer. *Genome Med* 9: 116, 2017.
20. Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, et al. Correlation of immune phenotype with IDH mutation in diffuse glioma. *Neuro-oncol* 19: 1460–1468, 2017.

Korrespondenz:

Dr. med. Jürgen Hench
 Prof. Dr. med. Stephan Frank
 Fachbereich Neuropathologie
 Institut für Medizinische Genetik und Pathologie
 Universitätsspital Basel
 Schönbeinstrasse 40, CH-4031 Basel
juergen.hench@usb.ch
stephan.frank@usb.ch



**The deadline
 for the submission
 of the request is
 September 15th 2018**

Fond'Action contre le Cancer proposes to identify and support promising young researchers in oncology in Switzerland to enable them to begin their career as independent research faculty. Young Investigator refers to early stage researchers under the age of 40 holding a PhD or an MD degree.

The research proposal can be preclinical, translational or clinical. The amount of support will be CHF 100'000.– for 2 years. A research plan should be provided as well as a short CV and a financial overview. The request should include a support letter from the director of the Institution. The request must be written in English.

The conditions and rules are detailed on the website: www.fondaction.ch. The grant proposal will be assessed by the scientific commission.

The request must be sent directly by mail to info@fondaction.ch or could be printed on paper and sent to the address: **Fond'Action contre le Cancer, avenue de Rumine 55, 1005 Lausanne**

Managing losses in life and in illness

by Jake Zahavi



The influence of the mindset on physical losses

As we grow older we all begin to encounter various physical losses. In trying to deal with a loss, we discover that often our emotional and psychological attitudes play a significant role in the management and outcome of it. In fact finding the physical or medical solution for the loss are often times easier and quicker than the psycho-emotional solution of it. A good example is the loss of our good eye sight for reading. Most people will experience this as their first loss in life. At the beginning there is a period of denial. Then follows a period when we begin to hold the newspaper or book at a greater and greater distance from our face. We also start to squint our eyes as the reading becomes more difficult. Eventually we go to our eye doctor and get our first pair of prescription reading glasses. Some of us will also get a pair of contact lenses which they prefer to wear in social or professional circumstances. Could it be an (psychological) issue of vanity? Of perceiving eye glasses as not attractive or even as a sign of loss of youth? Probably for some people. Others conversely, may invest in expensive designer eye glasses and feel that eye glasses make them look more interesting, or intellectual or even sexy. Yet for others it will be a non issue as they perceive that in today's society eye glasses are common and well accepted.

This commonly experienced example demonstrates how much psychological, social and emotional aspects go into the rather simple solution of getting a pair of reading glasses for managing the loss of a perfect eye sight. As we proceed to an older age, still as healthy individuals, the losses that we begin to experience become physically more difficult. The task for us to manage them becomes much more challenging and much more complex. When we introduce into the process of losses due to aging a sudden serious illness, we find an exponential increase in the difficulty of dealing with the physical issues and even more so with the emotional, psychological and social aspects of these losses.

The loss of life as it was

When I heard at the age of 56 the three words «you have cancer» I first froze, my brain went numb. Subsequently I felt that these words presented the loss of my life as known to me until that moment. Not in the sense that I was going to soon die, rather that my life as a healthy and active member of society has been forever lost. That I now had a new life as a sick person with an incurable illness. That I belonged to another, more marginal segment of society. The chronically ill people. That sense of loss of my place in society was as great as my fear of dying from my cancer. When friends came to visit me, after the operation to remove my tumor, I had an acute sense of them, the healthy members of society, and me belonging now to the sick. I felt sad and isolated, knowing that I will never be able to go back to the main stream of society, the healthy people. Friends also came for visits with computer printouts of articles and much information about my cancer. They left links to more information resources. In some of the articles I read statistics of my chance of five years survival with my cancer – 49%, 52%. It all became so overwhelming to me. I went through feelings of fear, anger, being a victim. I was sinking fast. Lost. Even though I reached the bottom emotionally, physically I recovered well from my surgery as I was in an excellent physical condition and quite athletic. I felt that I must not let my emotions and fears drag me down because they only made a bad situation worse. I remember my first psychological turn around. I read again some statistics about my five years survival probability. And then it hit me – for me actually these numbers are completely meaningless. For me Jake, there are only two valid numbers – 100% if I survive five years or 0% if I die. It made me feel defiant, refusing to feel a victim. To want to go for the 100%.

Unfortunately, with this up swing in emotions and feeling physically strong came also denial of my illness. I focused on my surgeon at Stanford Medical Center telling me that my tumor was well encapsulated, that he could remove it all. He also said that it was a very low grade cancer, practically what I was hearing was that it was benign. About one year after the operation I started to believe that this

was a single episode and that the whole thing was behind me. That I was now back again to normal life. That denial period lasted until I was back on the operating table three years later.

Acceptance leads to being proactive

«I have cancer», I now admitted to myself loud and clear. There was no way around it. This for me was the moment of complete acceptance. «If you fight reality», I said to myself, «you can only loose». However, at the same time I thought, «accepting does not mean succumbing to it». «I must get proactive and completely be involved in the management of my illness». That resolve gave me a sense of power. I also realized after the second operation that I must participate with my doctors in the decision making process involved in my treatments. The chief oncologist at Stanford talked to me and my ex wife after the operation and suggested strongly that I should do chemotherapy. I questioned his recommendation because I read that chemo was not really effective against my cancer. He kept exerting tremendous pressure on me, telling me at one point: «If you were my brother I would have suggested that you do it». I still refused despite the tears of my ex wife who said: «What do you know to refuse the doctor who is the expert». Later, when I continued my treatments at MD Anderson Cancer Center in Houston Texas I met the most expert oncologist on my cancer type who said: «Lucky you that you did not do the chemo, it would have been a big mistake». That experience was a rude awakening for me and a huge challenge. I must educate myself and must be proactive in the management of my illness. I dedicated time and efforts to identify a highly qualified team of health professionals both to guide me and to perform whatever treatments would be required as we go forward. I was fortunate to assemble a superb team of doctors, a great surgeon and nursing personnel. One physician became my navigator through the maze of information. He steered me away from risky unnecessary clinical studies or questionable alternative medicine. Knowledge, I realized, was key for me to feel empowered and a viable member of my team. It gave me a sense of control rather than of a helpless victim. It energized me to deal with the problems and situations as they arose rather than feel fear and anxiety.

Going on living with artificial nutrition?

At one point I became so sick that I had to go to the hospital for a few days. I could not eat so they had to put me on parenteral nutrition. I had time to think about my situation and felt that my life became completely artificial since my survival was depended now on artificial nutrition. I talked to my oncologist about it, not as a professional but rather as person to person. He acknowledged my feelings and said that it was an individual decision.

That he had a couple of patients who lived on artificial nutrition for a long time. When I saw my wife a few days later I shared my feelings with her. I went so far as to tell her that I did not want to live like this for much longer, that I will probably decide soon to go to Exit to end my life. There were many tears between us during this difficult conversation. We agreed to wait at least for a few months so that we could celebrate our 15th anniversary.

I was well aware that my getting older combined with my sever illness will present me with additional losses. That I will need to manage these losses physically and emotionally so that their impact on my life will be as minimal as possible. Indeed, not being able to eat was a huge loss in itself, but it also created a host of other losses. I was dependent on a combination of a Port-a-cat for the artificial nutrition and a PEG, a tube inserted through my abdomen into my stomach so that I could empty it when I felt nausea due to fluids accumulation in it. My surgeon told me that for psychological relief I could only eat yogurt, drink bouillon and tea. It will be completely meaningless for my food intake which will come only from the artificial nutrition. This was a very grim picture of my life for the next few months. It even turned out to be worse than I initially thought. I knew that I will need to be hooked to the nutrition pump for several hours everyday. That I will no longer be able to travel away from home for a few days. Forget about swimming in the lake near us. And of course there were all these risks of infection of thrombosis and other complications. To my dismay I learned quickly that my loss of freedom of movement would be even worse. The nurses who will come to my home to connect and disconnect me from the nutrition, work only from 8:00 to 5:00. In the summer when it gets dark here at 9:30 pm I will have to run home from the park or lakeside at 5:00 pm to be hooked to the pump until the next morning. Often in the morning I will have to wait for the nurse for a long time to disconnect me, depending on her schedule.

Improve quality of life with creativity

But slowly things started to take a turn for the better. My surgeon in Zurich agreed to operate on me in a few months. He would attempt to resolve the obstruction so that I might be able to eat again. He will try to remove as much of my tumor as possible in order to relieve some of the pressure. Psychologically I could now better endure this artificial life for a few months more knowing that I have a time target until the operation. Together with my dear wife, who is a nurse, we put our creativity and resourcefulness into finding ways around the obstacles. We were determined to still enjoy a reasonable quality of life despite of them. I suggested to my wife that we buy a good steak, open a good bottle of wine and enjoy a nice evening as we used to. I will chew my meat well to enjoy the taste

and discretely spit it out. Most of the enjoyment is in the chewing, I reasoned, not in the swallowing of the food. It sounded like a strange idea but it worked. Of course, only for the two of us, not with company. This encouraged me to experiment with slowly eating other things beyond my doctor's orders. When it worked, great, when not and I suffered bloated stomach or nausea, I simply emptied my stomach by opening the PEG.

A bigger challenge was to realize how much of our social life with family and friends evolved around eating and drinking. It became complicated for friends to invite us to dinner. «What does Jake eat?» To avoid being socially isolated we decided that I will eat small amounts of whatever friends wanted to cook which would agree with me. If I got into trouble I could always empty the stomach. We learned how to put the pump and nutrition bag in a backpack when we wanted to travel to an important family event. It required an effort but with time and practice we learned to do it quickly and effortlessly. So we started to take small 2-3 days trips away from home. My wife came up with the idea of placing a special bag (stoma bag) over my stomach tube (PEG), so that when we removed the nutrition needle out of my chest for a couple of days, I could jump into the lake. We discovered that when I was not connected to the nutrition for 2-3 days I lost some weight, but I could quickly regain it when back on nutrition. ore on the nurses. Our spirits were lifted, we felt blessed considering the circumstances. I was also back on the tennis court, not as fit as before, but able to enjoy an hour outdoor in the sun playing my favorite sport. My «artificial life» became tolerable with many enjoyable moments. The thought of Exit became very remote and not relevant.

How long will I live was anybody's guess. But I was determined to live with my cancer as fully as I could and not live in fear of dying from it. I assumed at the beginning of this journey, based on the clinical literature that I had read, that I will probably live 2 to 3 years with my cancer. At times when my tumors reoccurred at shorter and shorter time intervals, requiring frequent surgeries, I thought that my life was coming to a quick end.

I am writing this article twenty one years and 12 operations after my first operation. I am still around. How come ask me with wonder family and friends. I do not know I respond. Much luck but also much mental resolve not to cave in. Not to live my illness but rather live with my illness. And to never never give up hope. Not an unrealistic hope of complete healing, but the hope that the next surgery will go well and with no complications. That in

six months I will be able to attend the graduation of my grandson from high school. To believe that in the midst of darkness there is light.

Some ideas for professionals

When I first started to write this article I did not have a specific audience in mind. But I believe that both the health care professional as well as the lay person, can take away some good ideas from it. First and foremost, that losses are more complex and involved than they first seem to be. That their management is individual and subjective, depending on the emotional, psychological and social attitudes and perceptions of each person. For the health care professional to really know and understand the magnitude of the loss to his patient, he must talk to him and ask him about it. By doing so, not only will the professional be in a better position to help the patient, but he will also make the patient feel that he cares about him. Secondly, to let the patient have some hope is paramount to his well being. The professional should never completely take away all hope from the patient. That is not to say to deceive the patient, but that even in the most dyer situation let the patient have some hope. And last, always ask yourself if what you want to say to the patient is helpful to him. The patient hangs on every word that you say, choose them carefully.

Patients' participation is important

For the lay person this article could be helpful in understanding that physical loss is relative, not absolute. It could be magnified or minimized by his/her emotional and psychological approach to it. For instance the minute I think thank God, «it could have been worse», I've already reduced somewhat the severity of the situation. The person with illness should avoid feeling like a victim because it will only make him freeze and inactive. He should stay proactive, since with creativity and determination he can find ways to improve the quality of his life.

About the author: Jake Zahavi was first diagnosed with retroperitoneal liposarcoma in 1996 at the age of 56. To date he has undergone 12 surgeries for the removal of recurrent tumors, both in the US and in Switzerland. As American citizen he now lives in Switzerland with his Swiss wife who is an Oncology Nurse specializing in Palliative Care.

Correspondence:

Jake Zahavi
jake.zahavi@gmail.com

After writing this article Jake has undergone his 13th and most challenging surgery in November 2017. The outcome was a surprising success with no complications and relatively quick recovery. A few months later all tubes have been removed from his body and he returned to eating normally. Currently Jake has a few trips planned, including a trip to the USA to attend his grandson's graduation from high school in June 2018.

Das onkologische Zentrum des Freiburger Spitals HFR in Zusammenarbeit mit dem Daler-Spital

Marc Küng, Abdelkarim Allal, Jean Bouquet de la Jolinière, Boris Cantin, Andreas Ebnetter, Bernhard Egger, Joseph Eigenmann, Catherine Hänni, Florian J.W. Lang, Emmanuel Levrat, Marie-Rosalie Mélanjoie, Laurent Rosset, Natacha Szüts, Daniel C. Betticher

Spitallandschaft im Kanton Freiburg

Die gesundheitliche Versorgung im Kanton Freiburg umfasst ein Einzugsgebiet von ca. 320'000 Einwohnern. Das Freiburger Spital HFR ist das grösste und einzige öffentliche Spital im Kanton und besteht aus dem Kantonsspital in Freiburg sowie den Netzwerkspitälern in Riaz, Billens, Tafers und Murten. Es beschäftigt insgesamt rund 3400 Mitarbeiter und verfügt über 573 Betten, davon 280 am Kantonsspital. Im Jahr 2017 wurden am HFR rund 20'000 Patienten stationär behandelt und rund 485'000 ambulante Behandlungen gezählt.



Daneben leisten die privaten Institutionen wie das Daler-Spital und die Clinique Générale in der Stadt Freiburg einen wichtigen Beitrag in der Grundversorgung der Freiburger Bevölkerung.

Das onkologische Angebot wurde in den letzten 13 Jahren am HFR sehr stark ausgebaut. Kernpunkt der onkologischen Betreuung unserer Freiburger Patienten und Patientinnen sind die multidisziplinäre und interprofessionelle Zusammenarbeit unter den verschiedenen Spezialisten und die Mission, unsere Patienten während ihrer Krebserkrankung bestmöglich zu betreuen. Aufgrund der zunehmenden Krebserkrankungen sowie der grossen Anzahl von Brust- und Prostatakrebspatienten hatten die Gesundheitsdirektorin des Kantons Freiburg, das öffentliche Spital HFR und das private Spital Daler 2012 beschlossen, allen Betroffenen im Kanton eine qualitativ hochstehende Tumorbehandlung zu ermöglichen. Dieser Entscheid führte zu einer schweizweit einzigartigen öffentlich-privaten Partnerschaft zwischen dem HFR und dem Daler-Spital. Durch diese Kooperation konnten nach mehrjährigem Aufbau das gemeinsam gegründete Brust- und Prostatazentrum 2017 zertifiziert und eingeweiht werden.

Tumorboards

Seit mehreren Jahren sind in den verschiedenen Kliniken gemeinsame Tumorboards etabliert. Sie präsentieren ein zentrales Element der multidisziplinären Zusammenarbeit und finden wöchentlich statt. An diesen interdisziplinären Fallbesprechungen beteiligen sich verschiedene Spezialisten wie medizinische Onkologen, Radio-Onkologen, Chirurgen, Gynäkologen, Pathologen, Radiologen, Nuklearmediziner sowie weitere organspezifische Fachärzte wie Urologen, HNO-Ärzte, Gastroenterologen, Pneumologen, Endokrinologen als auch Neurochirurgen. Seit 2017 nehmen die medizinischen Onkologen auch mittels Videokonferenz einmal wöchentlich am molekular-biologischen Tumorboard des CHUV Lausanne/HUG Genf teil.

Abb. 1. Versorgungsgebiet der Spitäler HFR und Daler-Spital.

© Photo: Maud Chablaïs



Abb. 2. Das HFR-Freiburg - Kantonsspital: Zentrumsspital mit erweiterter Grundversorgung.

Abb. 3. Das Daler-Spital konnte 2017 sein 100-jähriges Bestehen feiern.



© Photo: Hôpital Daler

Medizinische Onkologie und Hämatologie

Die hämato-onkologische Abteilung am HFR hat sich in den letzten 13 Jahren unter der Leitung von Prof. D.C. Betticher stark entwickelt. Waren bis 2005 nur zwei Hämato-Onkologen am HFR tätig, nahm die Anzahl der Spezialisten während der letzten Jahre stetig und deutlich zu. Aktuell arbeiten acht Onkologen und zwei Hämatologen sowie zwei Assistenzärzte am HFR. Die Kaderärzte der Onkologie sind alle im Kantonsspital tätig, daneben betreuen einige unter ihnen Patienten auch dezentral in den Netzwerkspitälern in Riaz und Meyriez-Murten sowie im Spital HIB Payerne; das letztere ist im Kanton Waadt gelegen, wird aber schon seit vielen Jahren dank eines Kooperationsvertrags onkologisch durch das HFR versorgt. Diese dezentrale Betreuung durch die Spezialisten ermöglicht es unseren Patienten, kompetent und wohnortsnah behandelt zu werden. Im gesamten Netzwerk der Onkologie HFR erfolgen jährlich rund 15'000 Arzt-Konsultationen. Einmal pro Woche arbeiten alle Onkologen und Hämatologen gleichentags am Kantonsspital, dies erlaubt den wichtigen gegenseitigen Austausch an gemeinsamen Rapporten und interner Fortbildung (1x/Woche). Daneben bilden sich die Onkologen regelmässig an Kongressen und an den Fortbildungen der SAMO weiter. Die onkologische Abteilung ist von der FMH als Weiterbildungsstätte A für medizinische Onkologie, die Hämatologie als Weiterbildungsstätte B anerkannt. Innerhalb des Onkologie-Teams ist jeder Onkologe für ein Spezialgebiet der Tumorerkrankungen verantwortlich, in der Sprechstunde sieht er jedoch ein breites Spektrum von Patienten mit

verschiedenen Tumortypen. Die hämato-onkologische Abteilung umfasst einen ambulanten Bereich, der allein am Kantonsspital 17 Therapieplätze (im gesamten Netzwerk über 40) verfügt und im Jahre 2017 am Kantonsspital rund 16'000 Patienten empfangen hat, mit jährlich rund 8000 Zytostatika-Applikationen. Das onkologische Ambulatorium des Kantonsspitals beschäftigt 15 Pflegefachkräfte. In den letzten Jahren wurde in Zusammenarbeit mit der Hochschule für Gesundheit (HEdS) eine spezialisierte onkologische Pflegesprechstunde aufgebaut, 2017 wurden rund 350 Konsultationen durchgeführt. Im stationären Bereich werden die Patienten am HFR innerhalb der Klinik der Medizin betreut, durchschnittlich ist ein Viertel bis ein Drittel der medizinischen Betten von onkologischen Patienten besetzt, dies entspricht ungefähr 25-40 Patienten. Die Integration der onkologischen Patienten auf den allgemein-internistischen Abteilungen ermöglicht eine breite Ausbildung der internistischen Assistenzärzte. Die Zusammenarbeit mit den internistischen Kollegen der Abteilungen ist dabei sehr eng, täglich finden durch die Onkologen konsiliarische Visiten auf der Medizinischen Klinik statt. Die stationären

Chemotherapien für solide Tumoren oder hämatologische Neoplasien finden auf einer speziell definierten Abteilung durch geschulte Pflegefachpersonen unter Aufsicht der Onkologen und Hämatologen statt. Daneben verfügt das Kantonsspital über eine Leukämienstation mit 4 Überdruck-Isolierzimmern zur Durchführung von aplasierenden Chemotherapien bei Patienten mit akuter Leukämie oder aggressiven Lymphomen. Von Vorteil ist dabei die Tatsache, dass das Bluttransfusionszentrum unter der Leitung von Dr. E. Levrat im Kantonsspital lokalisiert ist. Einmal wöchentlich findet auf der Leukämie-Abteilung ein Leukämie-Board mit Einbezug der Abteilungsärzte, der Hämatologen, der Onkologen und Infektiologen statt. Die Patienten mit akuten Leukämien werden wenn möglich im Rahmen eines Studienprotokolls (vorwiegend HOVON/SAKK- und GRAALL-Studien) behandelt, im Weiteren besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Universitätsspitalen in Genf, Lausanne und Bern. Die Patienten werden deshalb am gemeinsamen Leukämie-/Lymphom-Board des CHUV/HUG vorgestellt, um den Therapieplan festzulegen. Für die autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen werden die Patienten ins Inselspital Bern oder ins CHUV Lausanne, für die allogene Stammzelltransplantation ins HUG Genf oder ins Universitätsspital Basel überwiesen.

Zentrale Zytostatika-Herstellung in der Spitalapotheke

Die Chemotherapien für sämtliche ambulanten und stationären Patientinnen und Patienten des HFR werden in der zentralen Zytostatikazubereitung der Spitalpharmazie am Kantonsspital hergestellt. Die Belieferung der Standorte Riaz, Tafers und Murten erfolgt durch einen spezialisierten Medikamententransport. Die Chemotherapien werden am Vortag der Therapie verordnet und dann zeitgerecht für den Behandlungstag hergestellt. Die Herstellung findet in GMP-konformen Reinräumen mittels moderner Isolortechnologie statt. Die Arbeitsprozesse sind genau definiert und erfolgen mit gravimetrischen Kontrollen computergestützt durch die Software cato®. Diese Arbeitsweise gewährleistet höchste Sicherheit sowohl für die Herstellenden als auch für die Qualität der Chemotherapien.

Ergänzende Dienste/Kooperationspartner

Im Rahmen der optimalen ambulanten wie auch stationären Betreuung steht den Patienten ein psycho-onkologischer Dienst mit drei Psychologen und einem Psychiater zur Verfügung. Daneben erfolgt auch eine enge Zusammenarbeit mit anderen Kooperationspartnern wie den Ernährungsberatern, der Physiotherapie, der Diabetologie und der kantonalen Krebsliga, welche regelmässig während Sprechstunden in den beiden Kliniken für Radio-Onkologie und für Onkologie im Kantonsspital unse-

re Patienten beraten. Vor kurzem wurde eine ambulante Sprechstunde für «supportive resp. palliative care» auf der Abteilung der Onkologie ins Leben gerufen. Diese wird vom Leitenden Arzt, Dr. A. Ebnetter, einem erfahrenen Internisten mit Ausbildung in interprofessioneller Palliative Care (CAS, FHS St. Gallen) angeboten und rege in Anspruch genommen. Dies erlaubt eine komplementäre ambulante Betreuung des onkologischen Patienten und eine frühzeitige Vernetzung mit der ambulanten Palliativpflege zuhause (mobile Equipe VOLTIGO) sowie die Zuweisung auf die Palliativstationen des HFR bei Bedarf.

Onko-geriatrische Sprechstunde

Seit 2017 bieten wir auch eine onko-geriatrische Sprechstunde an, um den komplexeren Krankheits- und Therapiesituationen der älteren onkologischen Population gerecht zu werden. Frau Dr. V. Dougoud-Chauvin, Onkologin in unserem Team, hat sich im Moffitt Cancer Center bei Prof. M. Extermann in Florida im Gebiet der Onko-Geriatrie weitergebildet und führt die onko-geriatrischen Assessments im Rahmen einer Sprechstunde in Zusammenarbeit mit einem Geriater und einer Pflegefachperson einmal wöchentlich durch.

Radio-Onkologie

Die standortübergreifende Klinik des HFR wurde 1964 gegründet und wird aktuell von Prof. A. Allal geleitet. Sie ist das einzige Institut für Radio-Onkologie im Kanton und arbeitet somit mit verschiedenen öffentlichen und privaten Partnern innerhalb- und ausserhalb des HFR zusammen. Ende 2012 wurden die Bestrahlungsgeräte komplett erneuert und die Klinik verfügt heute dank konstanter Optimierung und Aktualisierung über eine der modernsten technischen Ausstattungen. Diese umfasst ein Tomotherapie-Gerät («Tomo-Therapy HD»), zwei «Truebeam»-Linearbeschleuniger und ein «high dose rate»-Brachytherapiegerät. Damit werden verschiedene Behandlungstechniken wie stereotaktische Körper- und Hirnbestrahlung, 3D und 4D IMRT, bildgeführte Radiotherapie (IGRT), Brachytherapien oder adaptive Strahlentherapie durchgeführt. Das medizinische Team besteht aus drei radio-onkologischen Spezialisten und zwei Assistenzärzten. Die Abteilung ist von der FMH als Weiterbildungsstätte B für medizinische Radio-Onkologie akkreditiert. Jährlich erfolgen rund 4'500 Arzt-Konsultationen und mehr als 500 Pflege-sprechstunden. 2017 wurden rund 15'000 Strahlentherapie-Sitzungen durchgeführt. Seit 2015 nehmen die Radioonkologen auch mittels Videokonferenz einmal wöchentlich am Protonentherapie Tumorboard des Paul Scherrer Instituts (PSI) und seit 2017 am Hyperthermie Therapie Tumorboard des Hyperthermie Netzwerks Schweiz teil.

Radiologie und Nuklearmedizin

Die Klinik für Radiologie des HFR bietet ihre Dienste an den verschiedenen HFR-Standorten an. Haupttätigkeitsort ist jedoch das Kantonsspital. Es deckt das gesamte Spektrum der medizinischen Radiologie ab. Neben dem breiten Angebot an diagnostischen Untersuchungen werden im Rahmen der interventionellen Onkologie auch perkutane Mikrowellenablation von Leber-, Nieren-, Knochen- und Lungentumoren sowie Chemoembolisierungen der Leber vorgenommen. Standort der Klinik für Nuklearmedizin des HFR ist ebenfalls das Kantonsspital. Neben den Szintigraphien für verschiedene Organe werden auch PET-CT-Untersuchungen (FDG, Cholin und ab Sommer 2018 auch PSMA-PET) angeboten.

Chirurgie (Viszeral- und Thorax) inkl. Urologie, Neurochirurgie und HNO-Klinik

Die Hauptaktivität der allgemein-chirurgischen Klinik des HFR findet im Kantonsspital Freiburg unter der Leitung des Chefarztes Prof. B. Egger statt. Daneben nimmt aber auch das Daler-Spital eine wichtige Rolle in der chirurgischen Versorgung der Freiburger Bevölkerung wahr. Einmal wöchentlich finden am Kantonsspital die Tumorboards der Viszeralchirurgie und Thoraxchirurgie statt. Die Fälle der thorakalen Tumore werden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Thoraxchirurgie des Inselspitals (Chefarzt Prof. R. Schmid) am Tumorboard Thoraxchirurgie im HFR besprochen, in der Folge werden die Patienten zum Teil im Kantonsspital Freiburg, teils im Inselspital operiert. Die Urologen sind der chirurgischen Klinik zugeordnet und nehmen eine zentrale Rolle im Prostatazentrum wahr. Im Weiteren betreibt auch die HNO-Klinik HFR unter der Leitung des Chefarztes Prof. F. Lang mit Beteiligung der Radio-Onkologen und medizinischen Onkologen ein wöchentliches Tumorboard.

Gynäkologie

Die Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des HFR Kantonsspitals unter der Leitung von Prof. A. Feki spielt zusammen mit einer grossen Anzahl der frei praktizierenden Gynäkologen im Kanton eine wichtige Rolle im Bereich der gynäko-onkologischen Betreuung der Freiburger Patientinnen. Die erwähnten Gynäkologen sind zusammen mit anderen Spezialisten im Brustzentrum Freiburg eingebunden.

Pathologie PROMED, Argot Lab

Eine enge Zusammenarbeit besteht mit den beiden pathologischen Instituten PROMED in Marly und Argot Lab Lausanne. Die Pathologen von PROMED nehmen regelmässig an den verschiedenen Tumorboards (Thorax- und Viszeralchirurgie, Urologie) teil, diejenigen der Pathologie Argot Lab am Tumorboard des Brustzentrums Freiburg. Der interdisziplinäre Austausch anlässlich der

individuellen Fallbesprechungen zwischen den Pathologen und den anderen Spezialisten ist äusserst wichtig und wird sehr geschätzt. Das pathologische Institut PROMED beschäftigt 9 Pathologen und verfügt über ISO 9001 + ISO 14001 Zertifizierungen.

Palliative Care

Seit mehreren Jahren besteht im Kanton Freiburg ein stationäres Angebot für Palliative Care, welches von der Onkologin Dr. P. Vuichard aufgebaut und bis 2013 in Châtel-St.-Denis betrieben wurde. Ende 2013 wurde diese Palliativstation nach Freiburg transferiert. Das HFR bietet Palliativpflege an zwei Standorten an: am Kantonsspital (Villa St. François) unter der Leitung von Dr. B. Cantin, mit einer Abteilung für stationäre Patienten und einer Tagesklinik für ambulante Patienten. Den Patienten stehen neben diversen komplementären Leistungen (Kunsttherapie, Massage, Lymphdrainage, Akupunktur, Hypnose und Musiktherapie) auch soziale Angebote (Treffen, Gespräche, Kreativ- und Kochateliers) zur Verfügung. Der zweite Standort befindet sich am HFR Meyriez-Murten mit einem zweisprachigen Team geleitet von Dr. A. Köhler und Frau Dr. A. Zimmermann. Die Abteilung am HFR Meyriez-Murten wurde 2016 eröffnet und profitiert von einer engen Anbindung an die akute Innere Medizin, die eine sehr frühe Integration der Palliative Care in die Betreuung während des Krankheitsverlaufs erleichtert. Die Zusammenarbeit mit dem mobilen Palliativteam von VOLTIGO ermöglicht zudem eine ambulante Betreuung zuhause, je nach Wunsch des Patienten.

Ambulante onkologische Rehabilitation

Eine onkologische Rehabilitation nach Behandlungen wie Chemo- und Radiotherapie hat eine wichtige Bedeutung, um die Patienten schonend und frühzeitig wieder in den Arbeitsprozess führen zu können. Aus diesem Grund wird seit 2017 im Gesundheitszentrum «La Corbière» in Estavayer-le-Lac eine onkologische Rehabilitation angeboten. Das Programm umfasst eine Begleitung der Patienten während der Re-Integration im beruflichen und sozialen Umfeld. Dabei steht ein multidisziplinäres Team mit verschiedenen Fachärzten, Therapeuten und Beratern zur Verfügung. In Zukunft wird dieses Angebot für den ganzen Kanton zur Verfügung stehen, dies dank der Unterstützung der Krebsliga Freiburg und der Krebsliga Schweiz.

Zertifizierte Organzentren

Nach mehrjährigen Aufbauarbeiten sind im Jahr 2017 das Brustzentrum sowie das Prostatazentrum Freiburg mit den Qualitätslabels der Krebsliga Schweiz bzw. der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) ausgezeichnet worden. Beide Zentren entstanden aus einer engen Zusammenarbeit zwischen dem Daler-Spital und HFR. Die

Zertifizierungen zeugen von der hohen Qualität der multidisziplinären und institutionsübergreifenden Betreuung von Patientinnen und Patienten, die an Brustkrebs bzw. an Prostatakrebs leiden.

Brustzentrum Freiburg

Das zertifizierte Brustzentrum bietet den Patientinnen mit Brustkrebs eine hochstehende Betreuung in allen Behandlungsphasen: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Dabei arbeiten zahlreiche frei praktizierende Gynäkologen mit Belegarztstätigkeit im Daler-Spital wie auch die Fachärzte der gynäkologischen Klinik des Kantonsspitals zusammen. Direktor des Brustzentrums ist der Onkologe Dr. L. Rosset, welcher auch Belegarzt am Kantonsspital HFR ist. Die Therapie des Mammakarzinoms ist komplex und erfordert eine koordinierte Zusammenarbeit verschiedener Spezialisten, am wöchentlichen Tumorboard beteiligen sich somit bis zu einem Dutzend Spezialisten. Sowohl das Brustzentrum wie auch das Prostatazentrum verzeichneten von Anfang an einen Anstieg der behandelten Fälle: Im Brustzentrum liessen sich 2015 166 Frauen behandeln, 2017 waren es bereits 189 Frauen.

Prostatazentrum Freiburg

Das Projekt Prostatazentrum wurde 2015 lanciert, bereits 2017 konnte das Kompetenzzentrum von der DKG zertifiziert werden. Leiter des Prostatazentrums ist Dr. M. Küng, Leitender Arzt medizinische Onkologie im Kantonsspital, sein Stellvertreter ist Dr. J. Eigenmann, Urologe. Einmalig ist die Struktur des Prostatazentrums nicht nur durch die Zusammenarbeit zwischen dem privaten Daler-Spital und dem öffentlichen Spital HFR, sondern auch durch die Tatsache, dass alle fünf im Kanton Freiburg tätigen Urologen im Zentrum einbezogen sind. Diese sind als einzelne selbständige Praxis-Urologen mit Belegarztstätigkeit an beiden Spitälern tätig. Alle Primärfälle werden in der interdisziplinären Sprechstunde im Kantonsspital HFR gesehen und im Tumordokumentationssystem erfasst. Diese konsequente prospektive Datenerfassung der im Prostatazentrum behandelten Patienten erlaubt eine hochstehende interne Kontrolle unserer Behandlungen. 2017 wurden rund 240 Fälle von Patienten mit Prostatakrebs am Tumorboard besprochen, davon circa 180 Primärfälle. Auch ist die operative Expertise hoch, 2016 wurden über 60 Prostatektomien mit zwei Hauptoperateuren durchgeführt. Dazu kommen über 110 Strahlentherapien (definitiv, postoperativ oder für lokoregionale Rezidive).

Forschungszentrum

Seit mehreren Jahren besteht für unsere Patienten die Möglichkeit, an klinischen Studienprotokollen mit onkologischen Fragestellungen (SAKK- und Firmenstudien) teilzunehmen. Aktuell besteht das Team Klinische



Abb. 4. Klinische Forschung: Das Team der Studienkoordinatorinnen und den ärztlichen Mitarbeitern der medizinischen Onkologie des HFR-Kantonsspitals.

Forschung der onkologischen Abteilung aus sieben Studienkoordinatorinnen und den ärztlichen Mitarbeitern. 2017 wurden knapp 100 Patienten in klinischen Studien (davon 55 in SAKK-Studien) eingeschlossen.

Ausblick

Durch die Fortschritte in der Medizin und durch die Entwicklung der nationalen Spitallandschaft erhöhen sich die Ansprüche einer optimalen onkologischen Betreuung unserer Patienten zunehmend. Mittelfristiges Ziel ist deshalb die Schaffung eines zertifizierten Tumorzentrums. Aktuell wird der Aufbau eines Freiburger Zentrums für thorakale Tumoren in Partnerschaft mit dem bereits von der DKG zertifizierten Lungenkrebszentrum der Universitätsklinik für Thoraxchirurgie in Bern vorangetrieben. Parallel dazu laufen die Aufbauarbeiten eines Dickdarmzentrums am HFR. Trotz dieser zunehmenden Spezialisierung ist es unser Ziel, den onkologischen Patienten mit seiner Krankheit stets im Mittelpunkt zu sehen und ihn ganzheitlich während all seiner Krankheitsphasen optimal zu betreuen.

Korrespondenz:

Dr. med. Marc Küng
Leitender Arzt Medizinische Onkologie
Direktor Prostatazentrum Freiburg
HFR Freiburg - Kantonsspital, CH-1708 Freiburg
marc.kueng@h-fr.ch

SAKK 17/16 – Lurbinectedin bei progredientem Pleuramesotheliom

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) untersucht in dieser Phase II Studie die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Chemotherapie mit Lurbinectedin beim fortgeschrittenen Pleuramesotheliom.

Das Pleuramesotheliom, eine maligne Erkrankung des Brustfells, ist eine der wenigen Krankheiten, die direkt auf die pathogene Wirkung von eingeatmetem Asbest zurückzuführen ist. Bei lokal fortgeschrittenen Mesotheliomen wurde lange ein trimodaler Behandlungsansatz aus Chemotherapie gefolgt von chirurgischem Eingriff und Strahlentherapie verfolgt. Die verfügbaren Chemotherapie-möglichkeiten zeigen aber beim progredienten Mesotheliom nur eine geringe Wirksamkeit, weswegen die Untersuchung von neuen Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen von klinischen Studien weltweit sehr befürwortet wird.

Lurbinectedin ist ein Transkriptionsinhibitor, welcher bisher noch nicht in einer bestimmten Indikation zugelassen ist, jedoch in verschiedenen Phase I-III Studien getestet wurde und eine vielversprechende Wirksamkeit ohne ausgeprägte Nebenwirkungen zeigte. Lurbinectedin ist strukturell ähnlich wie Trabectedin (Yondelis®) und wirkt auch in einer ähnlichen Art und Weise, zeigt aber in präklinischen Daten ein besseres Sicherheitsprofil [1].

SAKK 17/16 ist eine einarmige Studie, die an mehreren Spitälern in der Schweiz sowie in Italien mit insgesamt 43

Patientinnen und Patienten über eine Dauer von ca. 4,5 Jahren durchgeführt wird.

Studiendesign: Prospective 2-stage single-arm open-label multicenter phase II trial, s. Abb. 1.

Studienname: Lurbinectedin Monotherapy in Patients with Progressive Malignant Pleural Mesothelioma. A Multicenter, Single-arm Phase II Trial.

Teilnehmende Zentren: IOSI Bellinzona, Kantonsspital Graubünden, Kantonsspital St. Gallen, Spital STS AG Thun, Kantonsspital Winterthur

Coordinating Investigator: Dr. Yannis Metaxas, ioannis.metaxas@ksgr.ch, Kantonsspital Graubünden

Clinical Project Manager: Martina Schneider, martina.schneider@sakk.ch, SAKK Bern

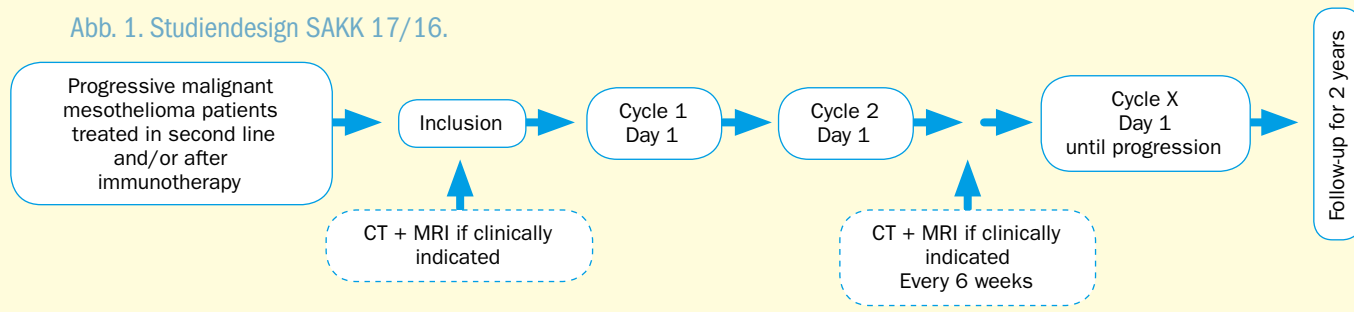
Kommentar zur Studie von Coordinating Investigator Dr. Yannis Metaxas:

Asbestexposition kann zur Entwicklung eines Mesothelioms nach einer latenten Zeit von mehr als 20 Jahren führen; da Asbest in der entwickelten Welt bis vor wenigen Jahren sehr häufig gebraucht wurde, ist leider nun mit einer weiteren Zunahme der Mesotheliom-Inzidenz zu rechnen. In Anbetracht der verfügbaren Therapien, mit dem suboptimalen erwarteten Benefit, kann die Behandlung von progredienten Patienten im Rahmen der SAKK 17/16 Studie mit dem vielversprechenden Medikament Lurbinectedin eine interessante Therapieoption darstellen und zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führen. Schlussendlich ist das Ziel immer, die infauste Prognose vom progredienten Mesotheliom zu verbessern.



Dr. Yannis Metaxas

Abb. 1. Studiendesign SAKK 17/16.



1. Leal JF, et al. PM01183, a new DNA minor groove covalent binder with potent in vitro and in vivo anti-tumour activity. Br J Pharmacol 161: 1099-1110, 2010.

SAKK 08/15 PROMET – Metformin kombiniert mit Strahlentherapie bei Prostatakrebs

In dieser Phase II Studie untersucht die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) bei Patienten mit Prostatakrebs nach einer Prostatektomie die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Medikaments Metformin in Kombination mit Bestrahlung.

Die Standardtherapie bei Patienten mit Prostatakrebs, die nach einer Prostatektomie eine biochemische Progression erleiden, ist eine Salvage-Strahlentherapie. In der Studie 08/15 PROMET untersucht die SAKK, ob die vorgesehene Strahlentherapie in Kombination mit dem Wirkstoff Metformin wirksamer ist als eine alleinige Strahlentherapie.

Metformin ist ein bekanntes Antidiabetikum, das auch eine effektive Anti-Krebs- sowie strahlensensitivierende Wirkung aufweist, beziehungsweise die Wirksamkeit der Strahlentherapie erhöht. Die SAKK hat bereits eine

Phase II Studie (SAKK 08/09) mit Metformin an chemotherapienaiven Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs durchgeführt. Diese Studie bestätigte das Sicherheitsprofil und die PSA-Ansprechrage bei nicht-diabetischen Patienten. Ausserdem zeigte Metformin positive Effekte auf den Stoffwechsel.

SAKK 08/15 PROMET ist eine multizentrische, randomisierte Studie und wird an verschiedenen Zentren in der Schweiz, Deutschland und Frankreich durchgeführt.

Studiendesign: International multicenter randomized phase II trial (s. Abb. 1).

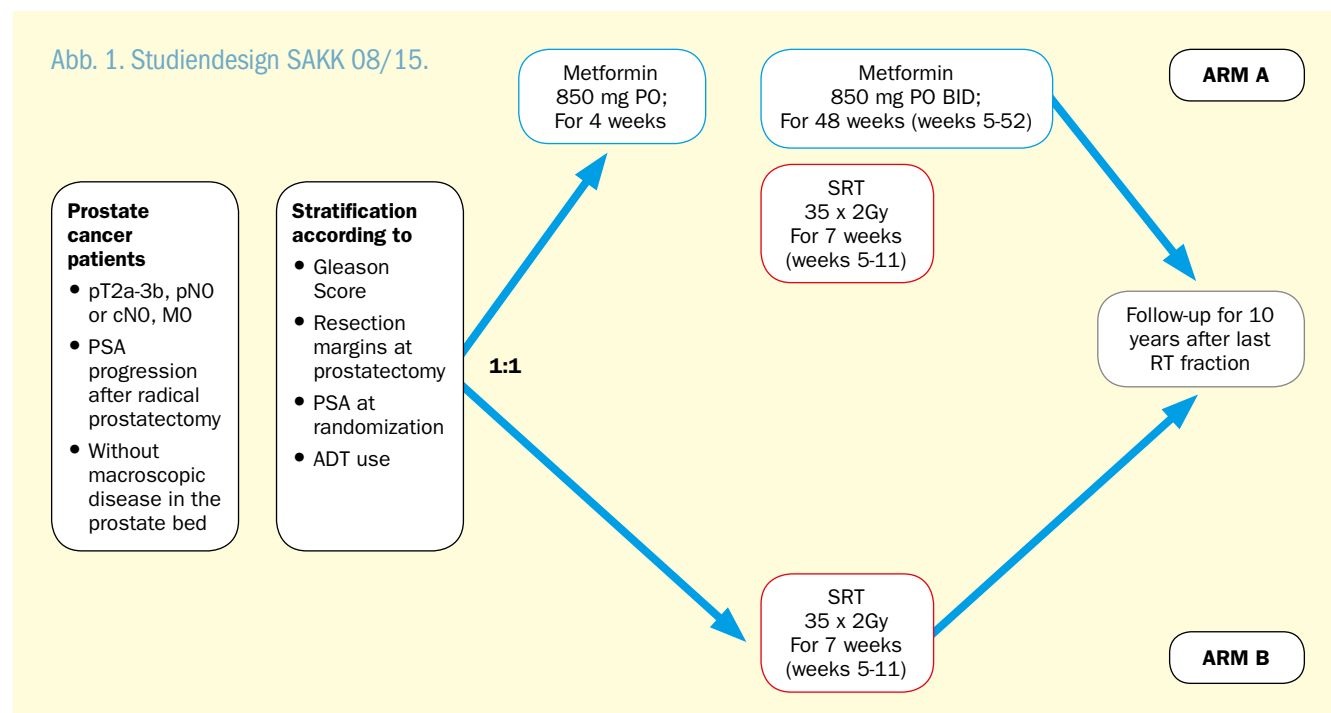
Studienname: PROMET – Multicenter, Randomized Phase II Trial of Salvage Radiotherapy +/- Metformin for Patients with Prostate Cancer after Prostatectomy

Teilnehmende Zentren: Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, HUG Genève, Kantonsspital Chur, Kantonsspital Graubünden, Hirslandenklinik Zürich, Kantonsspital St.Gallen, Kantonsspital Thurgau, IOSI Bellinzona, Kantonsspital Winterthur, Triemli Zürich, Universitätsspital Zürich

Coordinating Investigator: Dr. Alan Dal Pra, alan.dalpra@insel.ch, Inselspital Bern

Clinical Project Manager: Daniele Oberti, daniele.oberti@sakk.ch, SAKK CC Bern

Abb. 1. Studiendesign SAKK 08/15.



Orphan Malignancies Seminar 2018

Am 6. September 2018 findet erneut das Orphan Malignancies Seminar statt. Unter dem Titel «Rare common cancers» – klinische Herausforderungen bei Prostata- und Mammakarzinom-Subtypen» versammeln sich renommierte Expertinnen und Experten im Marriott Hotel Zürich. Das Seminar wird unter dem Patronat der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) durchgeführt.

Folgende Referate und Fallpräsentationen werden im Rahmen des Seminars 2018 stattfinden:

Wenn es nicht einfach ein «Adenokarzinom» ist: seltene Subtypen von Prostata- und Mammakarzinom
(Prof. Dr. med. Rainer Grobholz, Kantonsspital Aarau)

Seltene Mammakarzinom-Subtypen: die klinische Sicht
(Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Luzerner Kantonsspital)

Fallpräsentationen: Mammakarzinom
(Moderation: PD Dr. med. Richard Cathomas / Prof. Dr. med. Frank Stenner)

Seltene Prostatakarzinom-Subtypen: die klinische Sicht
(PD Dr. med. Arnoud Templeton, St. Claraspital Basel)

Fallpräsentationen: Prostatakarzinom
(Moderation: PD Dr. med. Richard Cathomas / Prof. Dr. med. Frank Stenner)

Update Fallpräsentationen der letzten Jahre
(Moderation: PD Dr. med. Richard Cathomas / Prof. Dr. med. Frank Stenner)

Zeit: 14:00 – 17:45 Uhr

Lokalität: Marriott Hotel, Neumühlequai 42, 8006 Zürich

Korrespondenz:

Sara Probst, Communications Manager, Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)
Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern, sara.probst@sakk.ch

CALL FOR APPLICATIONS

krebsforschung schweiz
recherche suisse contre le cancer
ricerca svizzera contro il cancro
swiss cancer research



Health Services Research in Oncology and Cancer Care

In 2016 the Swiss Cancer Research foundation launched a cancer-specific programme for health services research. The programme provides funding for research projects that aim at improving the quality of care and / or the quality of life for cancer patients in Switzerland.

Next Deadline: 15 September 2018

Applications must be submitted via the Grant Application Portal
<https://gap.swisscancer.ch/>

Eligible topics

Projects conducted in routine care that will lead to practical benefits in the field of oncology and cancer care.

- Efficiency and equity of cancer care
- Comparative effectiveness research
- Outcomes research in cancer care
- Quality of cancer care
- Relations between cancer patients and caregivers
- Health economics in cancer care
- Health technology assessments
- Access to cancer care
- Cancer care utilisation

Programme duration

2016 - 2020

Funds

1 million Swiss francs / year

Funding

Max. 250 000.– Swiss francs / project

Project duration

Up to 4 years

Panel members

Prof. **Marcel Zwahlen**, PhD (president)
Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern

Prof. **Corinna Bergelt**, PhD
Dept. of Medical Psychology, University Medical Center
Hamburg-Eppendorf

Prof. **Urs Brügger**, PhD
Dept. Health, Bern University of Applied Sciences

Cinzia Brunelli, PhD
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Prof. **Sabina De Geest**, PhD
Institute of Nursing Science, University of Basel

Prof. **Oliver Gautschi**, MD
Division of Medical Oncology, Lucerne Cantonal Hospital and
Cancer Center

Prof. **Thomas Perneger**, MD
Dept. of Clinical Epidemiology, University Hospital Geneva

Prof. **Isabelle Peytremann-Bridevaux**, MD
Institute of Social and Preventive Medicine, University of Lausanne

Prof. **Thomas Rosemann**, MD, PhD
Institute of General Practice, University Hospital Zurich

PD **Thomas Ruhstaller**, MD
Department of Haematology and Oncology, Kantonsspital
St. Gallen

The programme is a project of:



Nationale Strategie gegen Krebs
Stratégie nationale contre le cancer
2014–2020

The programme is financially supported by:



Contact:

Swiss Cancer Research foundation
Effingerstrasse 40, 3001 Bern
Phone: +41 31 389 93 63
healthservicesresearch@swisscancer.ch
www.krebsforschung.ch



Grant Application Portal



CC Grant Tracker

Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen

Wissenschaftlich gut begründete Anträge können
bis spätestens 31. Juli 2018 eingereicht werden.

Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission (Mitglieder siehe: www.swisscancer.ch/research) unter Beiziehung von externen Expertinnen und Experten begutachtet. Der abschliessende Entscheid, welche Gesuche unterstützt werden, liegt beim zuständigen Vorstand der Krebsliga Schweiz bzw. der Stiftung Krebsforschung Schweiz.

Damit ein Forschungsgesuch von der Wissenschaftlichen Kommission beurteilt werden kann, sind die formalen Gesuchsbedingungen einzuhalten:

- Offizielles Grant Application Portal benutzen: **<https://gap.swisscancer.ch>**.
- Berechtigt sind Gesuchstellende schweizerischer Nationalität oder in schweizerischen Krebsforschungsinstituten arbeitende ausländische Kolleginnen und Kollegen.
- Die maximale Projektdauer ist 4 Jahre.
- Der maximale Gesuchsbetrag beträgt CHF 375 000.–.
- Die Sprache für die Gesuchseingabe ist Englisch.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Ein ausgedrucktes und unterschriebenes Exemplar des online generierten Gesuchs in Papierform an untenstehende Adresse senden.

Postadresse und Auskünfte: Forschungsförderung, Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern, Tel. +41 (0)31 389 91 09, Fax +41 (0)31 389 91 62, scientific-office@swisscancer.ch

Dépôt des demandes de subsides et de bourses

Les demandes dûment motivées scientifiquement peuvent être présentées
au plus tard jusqu'au 31 juillet 2018.

Les demandes sont expertisées par la Commission scientifique (membres voir: www.swisscancer.ch/research) qui s'adjoint des experts externes. La décision finale quant au choix des demandes bénéficiant d'un soutien relève de la compétence des comités respectifs de la Ligue suisse contre le cancer ou de la fondation Recherche suisse contre le cancer.

Pour qu'une demande puisse être examinée par la Commission scientifique, veuillez suivre la procédure suivante:

- Utiliser le site Grant Application Portal: **<https://gap.swisscancer.ch>**.
- Les subsides sont destinés à des requérant(e)s de nationalité suisse ou à des chercheurs étrangers travaillant dans des instituts suisse de recherche sur le cancer.
- La durée du projet n'excède pas 4 ans.
- Le montant de la demande ne dépasse pas CHF 375 000.–.
- La demande est adressée en anglais.
- La demande doit exposer l'importance des résultats attendus pour la lutte contre le cancer.
- La demande de recherche comprend un plan de recherche, un curriculum vitae, la liste des publications et le détail des besoins financiers.
- Imprimer un exemplaire de la demande générée en ligne, signer et envoyer par courrier postal à l'adresse ci-dessous.

Adresse postale et renseignements: Promotion de la recherche, Ligue suisse contre le cancer, Effingerstrasse 40, case postale 8219, 3001 Berne, tél. +41 (0)31 389 91 09, fax +41 (0)31 389 91 62, scientific-office@swisscancer.ch

Informazioni e iscrizione: Lega svizzera contro il cancro, corsi-cst, casella postale, 3001 Berna, Tel. 031 389 93 27
corsi-cst@legacancro.ch, www.legacancro.ch/accesso-per-specialisti/formazione/migliorare-la-comunicazione/

Three case reports on organ preserving surgery and brachytherapy in children with genitourinary rhabdomyosarcomas

C. Reimann¹, P. Szavay², K. Hartmann¹, B. Eisenreich¹, L. Rosenblatt¹, F.H. Schilling¹

¹ Onkologie/Hämatologie, Luzerner Kantonsspital, Kinderspital, Luzern

² Kinderchirurgie, Luzerner Kantonsspital, Kinderspital, Luzern

Introduction

Rhabdomyosarcomas (RMS) account for approximately 7% of malignant diseases in children up to the age of 14 years in Switzerland [1]. RMS may occur at any site. Histology, tumor site, postsurgical state, node state, and size are relevant prognostic factors. In Switzerland children with RMS are treated according to the recommendations of the CWS-Study group (Cooperative Weichteilsarkom-Studie). Such coordinated multimodal treatment protocols including chemotherapy, radiotherapy and/or surgery are essential for optimal therapy results and have led to substantial improvement of RMS cure rates of up to 70% in recent years [2].

The importance of local tumor control for definitive cure is undisputed and there is a growing body of evidence that this is best achieved by combining surgery and postoperative irradiation [2, 3]. Still, both local treatment modalities may have severe side effects. In many instances it is difficult to achieve aggressive local control and preserve anatomical and/or functional integrity. This is especially true for tumors evolving from complex anatomic structures such as the genitourinary tract.

The combination of surgery with high dose rate (HDR) brachytherapy (BT) offers the possibility to provide an effective and organ sparing local treatment. In the past years, this approach has become an increasingly accepted alternative for patients with genitourinary RMS [3-6].

Case reports

We report the clinical course of three young patients with urogenital RMS, who were treated with chemotherapy, organ preserving surgery and conjunctive HDR-Brachytherapy. Chemotherapy according to the CWS-Guidance was performed in Lucerne, while local treatment was conducted in a joint effort of the departments of pediatric surgery and radiation oncology at the University Hospital in Tuebingen/Germany.

In all three children, RMS was diagnosed in early childhood (20-29 months of age) and was localized either in

the bladder neck/prostate (patient 1), the perineal connective tissue (patient 2) or the vaginal region (patient 3). See Table 1 for details.

At the time of diagnosis, all primary tumors were considered irresectable and only biopsy was obtained. For the cases of vaginal and prostatic RMS biopsies were obtained endoscopically, the boy with perineal RMS underwent open, surgical biopsy.

All three patients had a localized disease and favorable embryonal RMS subtypes.

Patients were stratified according to the CWS-Risk grouping system: patient 1 and 3 were allocated to the standard risk group (subgroup D, C respectively), patient 2 to the high risk group (subgroup E). Chemotherapy was administered according to the individual risk group. All three patients received 4-5 neoadjuvant courses with a combination of ifosfamide, vincristine and actinomycin D (I²VA) and a total of 9 courses I²VA. Two weeks prior and after HDR-BT patients did not receive actinomycin D to avoid radiosensitization. Omitted medication was administered at the end of therapy.

Local therapy with surgery and conjunctive BT was scheduled after the 4th or 5th course of I²VA, respectively. Diagnostic cystoscopy and/or vaginoscopy were performed prior to surgery to assess tumor volume and resectability of each tumor. In all three patients organ-sparing R1-resection could be achieved and BT-tubes were implanted within the same surgical procedure.

In patient 1, the boy with prostatic RMS, tumor resection required transection of the symphysis for better exposure of the surgical field. Tumor resection required partial resection and reconstruction of the bladder neck. After tumor surgery 4 BT-tubes were circumferentially placed around the urethra via a perineal access.

In patient 2, the large perineal RMS was situated between the rectum and the bladder but did not affect the prostate.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Gender	Male	Male	Female
Age at diagnosis (months)	20	20	29
Clinical presentation	Dysuria, acute urinary retention	Perineal bulge, painful defecation	Intravaginal mass
Localization	Urinary bladder exophytic tumor	Perineal, perianal	Cervix uteri
Tumor size	3.7 x 2.3 x 2.9 cm	5.0 x 4.5 x 6.0 cm	4.0 x 2.5 x 5.5 cm
Histology	Embryonal (botryoid)	Embryonal	Embryonal (botryoid)
Stage (IRS)	III	III	III
CWS Risk-Group	D Standard risk group	E High Risk group	C Standard risk group
Chemotherapy	9 x I ² VA	9 x I ² VA	9 x I ² VA
Surgery			
Resectability at diagnosis	Not given	Not given	Not given
Timing	After 4th I ² VA	After 5th I ² VA	After 5th I ² VA
Procedure	Cystoscopy prior to surgery with no tumor of bladder neck. Partial resection of bladder neck and reconstruction of bladder neck	Transperineal resection, partial resection of anal sphincter	Vaginoscopy prior to surgery. Endovaginal laser resection/conservation of primary tumor. Radioprotective orchidopexy of both ovaries
Resection grade	R1, no tumor tissue in multiple satellite tissue probes	R1	R1, tumor macroscopically excised <i>in toto</i> , margins. No tumor tissue in multiple satellite tissue probes
Brachytherapy			
Timing	Post-surgery	Post-surgery	Post-surgery
BT-tube localization	Perineal access 4 HDR-BT-tubes encompassing bladder neck (see Fig. 1)	Perineal access 5 HDR-BT-tubes placed in surgical region	One BT-tube placed in cervix uteri via vaginal access
Source / dose	¹⁹² Ir: 12 x 3 Gy up to 36 Gy	¹⁹² Ir: 12 x 3 Gy up to 36 Gy	¹⁹² Ir: 8 x 3 Gy up to 24 Gy
Complications / sequelae	Urinary leakage of prostatic urethra. Suprapubic catheter for reduction of intravesical pressure	Urethral stenosis of distal urethra. Cystoscopic laser resection of hypertrophic fibrotic urethral tissue. Ifosfamide induced renal Fanconi syndrome	SIRS with unknown focus after brachytherapy, no long-term sequelae
Functional outcome	Preserved micturition, erection, defecation	Preserved micturition, erection, defecation	Preserved micturition, defecation
Follow up (months)	46	32	10
Outcome	CR	CR	CR

Tab. 1. Patients' characteristics.

It encased the anal sphincter and required partial resection and reconstruction of the anal sphincter. R0-resection was achieved for the anal part of the tumor, R1 resection within the urethral part. After surgery 5 BT-tubes were placed into the tumor bed via the perineum.

Patient 3, the girl with cervical RMS, had laser resection of the tumor and concomitant conisation of the cervix. Macroscopically, the tumor was removed *in toto*. Histologically, involvement of margins could not be formally demonstrated; however, multiple biopsies taken from the surroundings of the tumor bed did not contain residual cells suspicious for RMS. Within the same procedure ovarian transposition to the abdominal wall was performed in order to reduce radiation dose to the ovaries. Finally, a single individual BT-tube was placed into the vagina.

In all patients general anesthesia, muscle relaxation and mechanical ventilation was maintained after the surgical procedure to avoid dislocation of the BT-tubes. Likewise, intravesical catheters were maintained throughout BT. Planning CTs were carried out one day after surgery to calculate the 3-dimensional irradiation plan. Determination of final BT-radiation dosage was based on the recommendations for external beam radiotherapy of the CWS group. Special care was taken to avoid dosage at the rectum and the growth plates. Brachytherapy was carried out as HDR-BT and used 370 GBq ^{192}Ir as the radioactive source, allowing for fractionations of 2 x 3 Gy per day. Patient 1 and patient 2 received 2 x 3 Gy per day over 6 days up to a cumulative dose of 36 Gy. Patient 3 received 2 x 3 Gy per day over 4 days up to 24 Gy. Correct position of the BT-tubes was assured before each therapeutic session. After completion of HDR-BT patients were weaned over a few days.

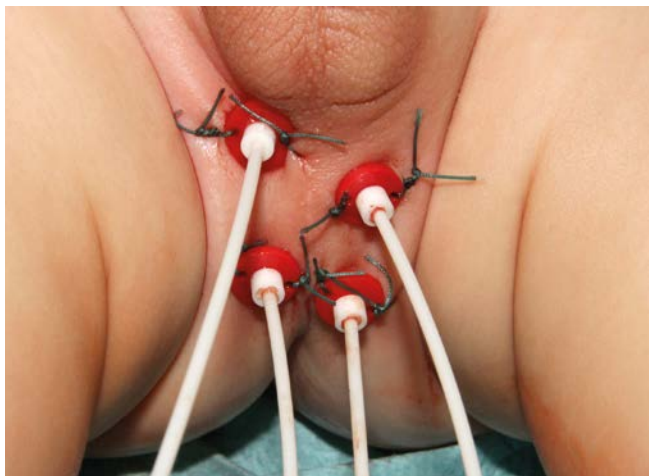


Fig. 1. Placement of brachytherapy probes, external view (Exemplary picture kindly provided by Prof. Dr. J. Fuchs, Tuebingen, Germany).

Shortly after the intervention, patient 1 had intermittent urethral leakage that required continuous suprapubic catheterization for a total of 6 weeks and prolonged anticholinergic treatment. At 46 months of follow up, voiding has completely normalized, the patient has a physiological erectile and anal function and remains in first remission.

An urethral stricture occurred in patient 2, most likely as a complication of BT. Laser resection of intraurethral fibrotic tissue partially improved micturition but voiding is still incomplete and the patient is scheduled to undergo urethroplasty. Furthermore, he has developed renal Fanconi syndrome after treatment with ifosfamide. 32 months after the end of treatment the patient is still in first remission of the underlying RMS.

Patient 3 did not develop any urological complication and is well in first remission at 10 months of follow up.

Discussion

Despite improved bladder-preserving therapies in genitourinary-bladder/prostate RMS, approximately 25% of all cases involve mutilating cystectomy. Postoperative complications after bladder-conserving surgery include voiding problems and/or erectile dysfunction. External beam irradiation of young children is associated with serious morbidity (pelvic deformity, radiation damage to the rectum or internal genital organs). In the past years HDR-BT has become an increasingly accepted alternative in patients undergoing bladder conserving procedures. RMS of the vagina is typically of botryoid subtype growing in the vaginal lumen without infiltration of the small pelvis. After neo-adjuvant chemotherapy a local biopsy by vaginoscopy, protecting the urethra and the rectal wall, may be performed. If this specimen shows free margins, additional external beam irradiation and in selected cases brachytherapy is added to avoid partial vaginectomy. After accepted R1/R2 resection of the tumor HDR-BT with a total dose of 30-36 Gy may be considered.

In non-vaginal genitourinary RMS the surgical procedure involves a partial cystectomy and/or a partial prostatectomy with protection of the trigonum and the urethra. After tumor resection, tubes are placed around the tumor area (Fig. 1 and Fig. 2). Postoperatively, a positional control of the tubes is performed by means of CT. Based on the pre- and postoperative imaging dosage and distribution of the radiation dose along the various points of the tubes are calculated. The radiation source ^{192}Ir (IR) is introduced in the calculated temporal regime via the externally exposed tubes [2, 5].

Although the clinical experience combining surgery and BT for local treatment of urogenital RMS is still limited,

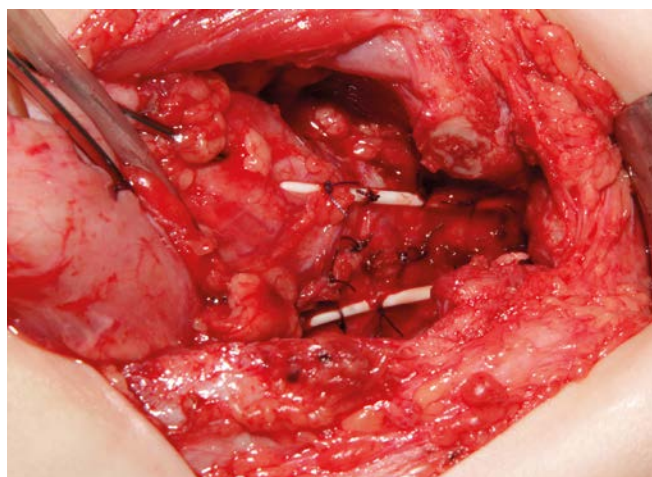


Fig. 2. Placement of brachytherapy probes, intraoperative view (Exemplary picture kindly provided by Prof. Dr. J. Fuchs, Tuebingen, Germany).

results from the few centers where this procedure is available indicate the efficacy of this approach to ensure high local tumor control and to maintain functional integrity in a selected subgroup of children with genitourinary RMS [5-7].

Combining conservative surgery and postoperative HDR-BT is very challenging from a technical and logistical point of view, respectively. It requires a highly synchronized collaboration between pediatric surgery, radiotherapy, anesthesiology and pediatric oncology. Currently, only very few centers have established a surgery-brachytherapy program for children and had published larger series, among them the Memorial Sloan Kettering Center, N.Y./USA [3], Institut Gustave Roussy, Villejuif/France [8] and the University Hospital in Tuebingen/Germany [5]. In Switzerland, yet no center has established a brachytherapy program for children so far. As mentioned above, all patients from Lucerne, described in this report, received combined surgery and HDR-BT in Tuebingen. The results of our few patients are in line with the favorable results in published series [3, 5, 8] regarding functional outcome and permanent sequelae, but observation time in our patients is still very short.

Planning of the local therapy required around 8 weeks of ahead-of-schedule planning in order to coordinate medical treatment, diagnostic procedures and administrative hurdles. Since all patients received their local treatment outside of Switzerland we had to apply for cost assumptions but never encountered any relevant problems in having them granted.

Conclusion

The clinical cases demonstrate that combination of surgery and brachytherapy is feasible and is a valid therapeutic option even for small children with genitourinary RMS. In our patients we could obtain a satisfactory functional outcome and an effective local tumor control.

The medical management of these patients requires a close interdisciplinary collaboration of pediatric surgery, radio-oncology, anesthesiology and pediatric oncology.

Acknowledgement

Special thanks to Prof. Dr. Jörg Fuchs, Department of Pediatric Surgery and Pediatric Urology, University Children's Hospital, Tuebingen, Germany for providing pictures for Figure 1 and Figure 2.

Literatur

1. Pfeiffer V, Redmond S, Kuonen R, et al. Annual Report 2015/2016. 2017, Bern, Switzerland: Swiss Childhood Cancer Registry.
2. Koscielniak E, Klingebiel T. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/cws_guidance/index_ger.html.
3. Folkert MR, Tong WY, LaQuaglia MP, et al. 20-year experience with intraoperative high-dose-rate brachytherapy for pediatric sarcoma: outcomes, toxicity, and practice recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90: 362-368, 2014.
4. Seitz G, Fuchs J, Sparber-Sauer M, et al. Improvements in the Treatment of Patients Suffering from Bladder-Prostate Rhabdomyosarcoma: A Report from the CWS-2002P Trial. *Ann Surg Oncol* 23: 4067-4072, 2016.
5. Fuchs J, Paulsen F, Bleif M, et al. Conservative surgery with combined high dose rate brachytherapy for patients suffering from genitourinary and perianal rhabdomyosarcoma. *Radiother Oncol* 121: 262-267, 2016.
6. Schmidt A, Warmann SW, Urla C, Fuchs J. Innovations in surgical treatment of pediatric solid tumors. *Chirurg* 89: 205-211, 2018.
7. Chargari C, Haie-Meder C, Guérin F, et al. Brachytherapy combined with surgery for conservative treatment of children with bladder neck and/or prostate rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98: 352-359, 2017.
8. Gerbaulet AP, Esche BA, Haie CM, et al. Conservative treatment for lower gynecological tract malignancies in children and adolescents: the Institut Gustave-Roussy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 655-658, 1989.

Correspondence:

Dr. med. Freimut H. Schilling
Leitender Arzt, Onkologie/Hämatologie
Luzerner Kantonsspital - Kinderspital
Spitalstrasse, CH-6000 Luzern 16
freimut.schilling@luks.ch

Benign and Malignant Primary Brain Tumours in the Swiss Population (2010-2014)

Matthias Lorez¹, Regina Nanieva¹, Volker Arndt^{1,2}, Sabine Rohrmann^{3,4}, and the NICER Working Group⁵

¹ Foundation National Institute of Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Zürich

² German Cancer Research Center, Division of Clinical Epidemiology and Aging Research, Unit of Cancer Survivorship, Heidelberg

³ Cancer Registry Zürich and Zug, Zürich

⁴ Epidemiology, Biostatistics, and Prevention Institute, Division of Chronic Disease Epidemiology, Zürich

Key words

Cancer registration, malignant brain cancer, non-malignant brain tumour, population-based, epidemiology, meningioma, glioblastoma, incidence

Introduction

Brain tumours are rare diseases on a global scale, with about 1,570 incident cases, and 580 deaths in Switzerland each year [1, 2]. Brain tumour behaviours are grouped into benign, borderline, or malignant [3]. Benign and borderline (BB) tumours rarely invade adjacent tissue and do not metastasize to other parts of the body as the more aggressive malignant (M) tumours (i.e. «cancer») do. This is the reason why BB tumours are usually excluded from standard public health surveillance reports. However, in the brain, even BB tumours can apply pressure on sensitive tissue, thereby causing serious health problems, which may be equally life threatening as in the case of M cancers. Of the aforementioned 580 deaths due to brain tumours, about 70 (12%) occurred due to BB types [2]. Because brain tumours affect patients at younger ages than most other cancer types [1] and their poor prognosis [4], it has been estimated that M brain cancer alone causes as many potential years of life lost per annum in Switzerland (about 4,800) as the more common large bowel cancer (about 5,000 years) [1]. This is surpassed only by breast (7,200 years) and lung cancer (13,200 years) [1]. Brain tumours are thus of public health concern. This is particularly true for children, where, except in newborns, brain cancer is the most frequent cause of death, among all possible causes [2, 5]. The European Network of Cancer Registries (ENCR) has recommended in 1998 «that cancer registries include in their database all intracranial and intraspinal neoplasms irrespective of their behaviour» [6]. High quality and detailed population-based data is critical for providing a basis for aetiological clues. A plethora of intrinsic and extrinsic risk, and a few protective, factors have been proposed, with limited success for most, the exceptions being the established causative roles of ionizing radiation [7, 8] and certain rare genetic syndromes [9]. N-nitroso compounds are potent brain carcinogens in experimental animals, but the evidence in humans is

inconclusive. Several lifestyle (e.g. tobacco smoking, alcohol drinking), environmental (e.g. occupational exposures) and medical (e.g. allergic conditions) factors have been suggested to play an aetiological role in brain cancer, but the evidence is not sufficient to draw any conclusion [10-12]. Very controversial are associations between heavy use of mobile phones and certain brain cancers, and causal interpretations are prone to error due to various biases [13]. The still limited knowledge about the aetiology of tumours of the central nervous system offers weak guidance for an effective preventive strategy.

In the present report, we will include the nationally available population-based data on primary BB brain tumours in Switzerland for the first time, alongside with providing more histological detail in the reporting of primary M cancers of brain/CNS.

Methods

The Foundation National Institute of Cancer Epidemiology and Registration (NICER) manages the population-based national cancer dataset, with the purpose of providing comprehensive cancer surveillance for Switzerland, as well as supporting epidemiological cancer research [14]. Population-based cantonal cancer registries collect data directly from patients' medical records and transmit a defined and pseudonymized subset of the information to NICER. Diagnoses from 2010 to 2014, registered in eleven cantons (ZH, GR, GL, SG, AR, AI, VD, VS, GE, FR, and LU) with reportedly systematic collection of malignant and non-malignant primary brain tumours, are included in this report. The respective cancer registries cover close to 55% of the Swiss population. Case counts for whole Switzerland are extrapolations by sex, age, tumour group, and Swiss language region.

Selection criteria: all primary tumours of malignant, borderline, or benign behaviour with topography codes C70 (meninges), C71 (brain), and C72 (spinal cord, cranial nerves and other parts of the central nervous system) from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3) [15]. Tumours were classified by ICD-O-3 morphology codes into broad subgroups (Tab. 1) based on the 2000 Consensus Conference on Brain Tumour

Tumour group		ICD-O-3 Morphology*	N		% of total N		M/F Ratio		Median Age	
			BB	M	BB	M	BB	M	BB	M
Tumours of Neuroepithelial Tissue	Glioma	Glioblastoma (9440, 9441, 9442/3)	0	1750	0.0	22.3		1.7		65.5
		Pilocytic A. (9421, 9425)	138	9	1.8	0.1	1.4	nd	15.0	4.0
		Diffuse A. (9400, 9410, 9411, 9420)	0	151	0.0	1.9		1.8		44.6
		Anaplastic A. (9401)	0	195	0.0	2.5		1.9		50.9
		Other A. (9381, 9384, 9424)	7	25	0.1	0.3	nd	1.1	19.5	35.8
	Oligodendro-glioma	Oligodendroglioma (9450)	0	96	0.0	1.2		2.2		48.7
		Anaplastic oligodendroglioma (9451, 9460)	0	89	0.0	1.2		1.4		56.4
	Mixed glioma	Oligoastrocytic tumours (9382)	0	96	0.0	1.2		1.3		43.0
	Ependymal tumours	9383, 9391, 9392, 9393, 9394	111	163	1.4	2.1	1.3	1.3	45.9	41.8
Tumours of Neuroepithelial Tissue	Glioma malig., NOS	9380, 9431, 9432	0	170	0.0	2.2		1.2		68.5
			256	2744	3.3	35.0	1.3	1.6	26.8	61.1
	Other neuroepithelial tumors	Neuronal and mixed neuronal-glial (8680, 8681, 8690, 8693, 9412, 9413, 9442/1, 9492, 9493, 9505, 9506, 9522, 9523); Choroid plexus (9390); Other (9350, 9352, 9363, 9364, 9362, 9370, 9390, 9423, 9430, 9444, 9503, 9509)	133	7	1.7	0.1	1.4	nd	35.2	40.6
	Embryonal	8963, Medulloblastoma (9470, 9471, 9474), 9472, 9473, 9480, 9490, 9500, 9501, 9502, 9508	0	65	0.0	0.8		1.1		11.3
			389	2816	5.0	35.9	1.3	1.6	31.1	60.6
Tumours of Cranial and Spinal Nerves		Nerve sheath tumours (9540, 9541, 9550, 9560, 9561, 9570, 9571); Other (9562)	620	8	7.9	0.1	0.8	nd	54.8	57.9
Tumours of Meninges	Meningioma	Meningioma (9530, 9531-9534, 9537-9539)	2906	44	37.1	0.6	0.3	0.3	64.4	71.8
	Non-Meningioma	Mesenchymal (8324, 8800-8806, 8810, 8815, 8824, 8830, 8831, 8835, 8836, 8850-8854, 8857, 8861, 8870, 8880, 8890, 8897, 8900-8902, 8910, 8912, 8920, 8921, 8935, 8990, 9040, 9136, 9150, 9170, 9180, 9210, 9241, 9260, 9373, 9536); Primary melanocytic lesions (8720, 8728, 8770, 8771); Other (9161, 9220, 9231, 9240, 9243, 9370, 9371, 9372, 9535, 9536)	98	18	1.2	0.2	1.3	2.1	50.6	60.4
			3004	62	38.3	0.8	0.3	0.6	64.1	65.8
Other specified unclassified tumours		Hemangioma (9120-9123, 9125, 9130, 9131, 9133, 9140); Germ cell (8440, 9060, 9064, 9070, 9080, 9081, 9084); Other (8140, 8260, 8711, 9580)	25	8	0.3	0.1	1.2	nd	54.2	13.0
Unspecified tumours		8000-8005, 8010	658	251	8.4	3.2	0.6	0.8	74.1	81.3
* Most frequent morphologies underlined. nd: not determined.		Total (by behavior)	4696	3145	59.9	40.1	0.46	1.49	62.3	62.3
		Total	7841		100.0		0.75		62.3	

Tab. 1. All brain/CNS diagnoses in Switzerland during 2010-2014 with benign/borderline (BB) and malignant (M) behaviour. Values are extrapolations based on registered cases in eleven Swiss cantons. M/F: male/female ratio.

Definition for Registration [16]. Excluded are all systemic tumours (M9582 and higher). Diagnoses were either confirmed microscopically or non-microscopically (i.e. based on neuroradiological methods).

Incidence rates are expressed as N cases per 100,000 person-years, and age-adjustment of rates for all ages combined, as well as within age groups, was based on the EU standard population [17]. The study is observational, thus confidence intervals should only be interpreted as rough descriptors of uncertainty [18].

Results

Tables 1 and 2 summarize the present brain/CNS tumour situation in Switzerland, based on 4,159 observed diagnoses from 2010 until the most recent available year 2014. The national extrapolated five-year grand total of 7,841 primary brain/CNS cases in **Table 1** dispersed into 59.9% with benign/borderline (BB) behaviour, and 40.1% with malignant (M) behaviour.

Distribution by morphology

The major morphologic entities were BB meningioma (N=2,906; 37.1% of total cases), M glioblastoma (N=1,750; 22.3%), unspecified tumours (BB: N=658; 8.4%, and M: N=251; 3.2%), and BB tumours of cranial and spinal nerves (N=620; 7.9%) (**Table 1**).

Distribution by sex

Overall, more women were diagnosed with brain/CNS tumours than men: M/F ratio 0.75, or 4,473 female and 3,368 male cases, respectively. More than twice as many women than men were diagnosed with BB tumours: M/F ratio 0.46 (3,212 women, 1,487 men). On the other hand, men were more often diagnosed with M tumours: M/F ratio 1.49 (1,881 men, 1,261 women) (**Tab. 1**). Irrespective of tumour behaviour, men were more often diagnosed with glioma, and women with meningioma and unspecified tumours.

Distribution by age at diagnosis

The overall age distribution for BB tumours and M tumours was very similar: median age 62 years for both, with interquartile ranges IQR 48-75 years (BB) and 48-74 years (M). However, within many individual morphological groups, BB tumour diagnoses occurred at younger ages than M tumour diagnoses (**Tab. 1**). We estimated that annually about 31 BB tumours were diagnosed in Switzerland in age group 0-19 years, and about 34 M tumours (not shown). Corresponding annual estimates for age group 20-39 were: 87 BB and 66 M tumours, respectively (not shown). For age group 40-59: 305 BB and 175 M cases, respectively (not shown). For age 60-79: 392 BB and 272 M annual cases, respectively (not shown). Finally, for age 80 and more: 130 BB and 79 M cases, respectively (not shown). Major brain/CNS tumours in children and adolescents (below 20 years of age)

were M embryonal tumours (median age 11 years), and BB pilocytic astrocytoma (median age 15 years) (**Tab. 1**). A range of different types of glioma affected persons in their 40s and 50s. At increasing median age, these consisted of ependymal tumours (median 42 years; IQR 26-56 years), mixed glioma (median 43; IQR 32-51 years), diffuse astrocytoma (median 45; IQR 30-61 years), oligodendroglioma (median 49; IQR 37-63 years), and anaplastic astrocytoma (median 51; IQR 38-62 years). Ependymal tumours were special because BB and M behaviour types were similar common (**Tab. 1**). BB tumours of cranial and spinal nerves are also associated with the 5th decade in life (median 55; IQR 46-67 years). The most frequent types of brain/CNS tumour affect mainly persons in their 6th decade: BB meningioma and M glioblastoma, at median ages 64 (IQR 52-75 years) and 66 (IQR 56-74 years), respectively. At the high end of the age spectrum appeared M glioma NOS (median 69; IQR 41-81 years), and unspecified tumour types of either BB or M behaviour: median ages 74 years (IQR 57-82 years) and 81 years (IQR 73-86 years), respectively (**Tab. 1**).

Incidence rates by sex and age group

We calculated incidence rates for diagnoses during 2010 to 2014. **Table 2** and **Figure 1** present age-specific incidence rates for major brain/CNS tumour groups, selected by expressing rates of N > 1.0 case per 100,000 person-years in any age group for both sexes combined. The age-adjusted incidence rate for total BB brain/CNS tumour types was 9.69 (both sexes combined), 12.63 in women, and only 6.59 in men (**Tab. 2**). The age-adjusted incidence rate of total M tumours was lower: 6.64 (both sexes combined), 8.37 in males, and only 5.05 in females, respectively (**Tab. 2**). These sex differences were less apparent in children and adolescents (age 0-19), but the age-specific incidence rates were small (BB, in both sexes combined: 2.02; M, in both sexes combined: 2.20) (**Tab. 2**). Sex differences became obvious in the second (20-39) up to the fifth age group (80+), concomitant with a dramatic increase in the incidence rates, up to 38.9 in females (total BB diagnoses), and 29.8 in males (total M diagnoses) (**Tab. 2**). The strong age-dependence of BB meningioma incidence rates is also depicted in **Figure 1**. The influence of age on incidence was special for unspecified tumour types (BB or M), with high rates only at age 80+ (**Fig. 1** and **Tab. 2**). In contrast, the age group with peak incidence rate was the second oldest group (60-79) for BB tumours of cranial and spinal nerves (3.39 in both sexes combined), as well as for M tumours of neuroepithelial tissue, e.g. glioblastoma (13.9 in both sexes combined) (**Fig. 1** and **Table 2**). Children and adolescents expressed the highest incidence rates for BB tumours of neuroepithelial tissue (1.50 in both sexes combined), predominantly pilocytic astrocytoma (0.99 in both sexes combined) (**Fig. 1** and **Tab. 2**).

Tumour group				Beh.	Sex	All ages*			Age 0-19			Age 20-39			Age 40-59			Age 60-79			Age 80+		
						IR\$	LB#	UB#	IR\$	LB#	UB#	IR\$	LB#	UB#	IR\$	LB#	UB#	IR\$	LB#	UB#	IR\$	LB#	UB#
Tumours of Neuroepithelial Tissue	Glioma	Astrocytoma	Glio- blastoma	M	M	4.72	4.33	5.13	0.15	0.05	0.48	1.04	0.73	1.49	5.80	5.02	6.69	18.2	16.3	20.3	14.4	10.9	18.9
					F	2.47	2.21	2.76	0.03	0.00	0.23	0.32	0.17	0.59	3.07	2.51	3.75	10.1	8.77	11.5	6.79	5.07	9.10
					MF	3.54	3.31	3.79	0.09	0.04	0.25	0.68	0.50	0.93	4.45	3.96	5.00	13.9	12.8	15.1	9.48	7.76	11.6
			Pilocytic A.	BB	M	0.50	0.36	0.68	1.22	0.84	1.78	0.32	0.17	0.61	0.18	0.08	0.39	0.00			0.00		
					F	0.35	0.24	0.50	0.76	0.48	1.20	0.32	0.17	0.59	0.09	0.03	0.24	0.11	0.03	0.34	0.00		
					MF	0.43	0.33	0.54	0.99	0.74	1.33	0.32	0.20	0.50	0.13	0.07	0.25	0.06	0.02	0.18	0.00		
		Oligodendrogloma	BB	M	0.51	0.36	0.69	1.22	0.84	1.78	0.32	0.17	0.61	0.20	0.10	0.42	0.00			0.00			
				F	0.39	0.27	0.54	0.88	0.57	1.34	0.32	0.17	0.59	0.11	0.05	0.27	0.11	0.03	0.34	0.00			
				MF	0.45	0.35	0.57	1.05	0.79	1.40	0.32	0.20	0.50	0.16	0.09	0.28	0.06	0.02	0.18	0.00			
			M	M	5.87	5.43	6.33	0.69	0.41	1.14	2.32	1.83	2.94	7.23	6.36	8.23	19.9	17.9	22.1	15.0	11.5	19.7	
				F	3.15	2.84	3.49	0.48	0.26	0.88	0.93	0.64	1.36	3.79	3.16	4.55	11.2	9.82	12.8	7.09	5.33	9.44	
				MF	4.46	4.19	4.74	0.58	0.39	0.86	1.63	1.34	2.00	5.53	4.98	6.14	15.3	14.1	16.6	9.90	8.14	12.0	
	Meningeal	BB	M	0.79	0.62	1.00	1.22	0.84	1.78	0.82	0.54	1.23	0.41	0.24	0.70	0.61	0.33	1.13	0.34	0.05	2.38		
			F	0.63	0.48	0.82	1.04	0.70	1.55	0.58	0.36	0.91	0.40	0.23	0.69	0.40	0.20	0.81	0.00				
			MF	0.71	0.59	0.85	1.13	0.86	1.49	0.70	0.51	0.95	0.40	0.27	0.59	0.50	0.32	0.80	0.12	0.02	0.84		
		M	M	7.54	7.04	8.07	1.61	1.15	2.24	3.87	3.22	4.64	9.11	8.12	10.2	22.5	20.4	24.8	20.3	16.0	25.7		
			F	4.33	3.95	4.73	1.30	0.90	1.88	1.88	1.44	2.45	5.21	4.47	6.08	12.9	11.4	14.6	9.15	7.09	11.8		
			MF	5.87	5.56	6.19	1.46	1.14	1.87	2.88	2.48	3.35	7.18	6.55	7.87	17.4	16.2	18.8	13.1	11.0	15.6		
	Other	BB	M	1.19	0.98	1.44	1.74	1.28	2.37	1.16	0.82	1.63	0.96	0.67	1.37	0.68	0.37	1.22	0.34	0.05	2.38		
			F	0.92	0.73	1.14	1.25	0.87	1.82	1.00	0.70	1.42	0.67	0.44	1.03	0.65	0.38	1.13	0.00				
			MF	1.06	0.91	1.22	1.50	1.19	1.91	1.08	0.84	1.38	0.82	0.62	1.08	0.66	0.45	0.99	0.12	0.02	0.84		
		M	M	7.78	7.27	8.32	2.29	1.75	3.01	3.98	3.33	4.77	9.14	8.16	10.3	22.5	20.4	24.8	20.3	16.0	25.7		
			F	4.53	4.14	4.95	1.70	1.23	2.34	2.08	1.62	2.68	5.31	4.56	6.18	12.9	11.4	14.6	9.15	7.09	11.8		
			MF	6.09	5.77	6.43	2.00	1.63	2.47	3.04	2.63	3.52	7.25	6.61	7.94	17.4	16.2	18.8	13.1	11.0	15.6		
Tumours of Cranial and Spinal Nerves				BB	M	1.24	1.04	1.47	0.18	0.07	0.49	0.57	0.35	0.94	2.11	1.65	2.71	3.20	2.44	4.19	1.55	0.64	3.72
F	1.49	1.27	1.74		0.19	0.07	0.52	0.80	0.53	1.19	2.55	2.03	3.20	3.55	2.78	4.54	0.73	0.28	1.95				
MF	1.37	1.21	1.53		0.19	0.09	0.38	0.68	0.50	0.93	2.33	1.97	2.75	3.39	2.83	4.06	1.02	0.53	1.96				
Meningioma				BB	M	2.83	2.54	3.15	0.06	0.02	0.25	0.80	0.53	1.19	3.66	3.04	4.39	9.63	8.28	11.2	14.3	10.8	18.9
F	8.61	8.09	9.15		0.09	0.02	0.35	2.69	2.15	3.36	13.3	12.0	14.6	26.9	24.7	29.3	26.6	22.8	31.1				
MF	5.80	5.50	6.12		0.07	0.03	0.20	1.73	1.43	2.10	8.42	7.72	9.17	18.8	17.4	20.2	22.3	19.5	25.5				
Unspecified tumours				BB	M	1.00	0.83	1.19	0.10	0.03	0.41	0.33	0.18	0.61	0.95	0.66	1.35	3.18	2.45	4.12	9.37	6.66	13.2
					F	1.36	1.16	1.57	0.19	0.07	0.52	0.51	0.30	0.86	1.24	0.89	1.71	4.64	3.80	5.67	11.4	9.08	14.3
					MF	0.18	1.05	1.32	0.15	0.07	0.33	0.42	0.28	0.62	1.09	0.86	1.39	3.95	3.37	4.63	10.7	8.84	12.9
				M	M	0.42	0.32	0.55	0.22	0.09	0.52	0.04	0.01	0.27	0.14	0.06	0.34	1.04	0.67	1.61	8.65	6.18	12.1
					F	0.37	0.28	0.48	0.03	0.00	0.23	0.04	0.01	0.28	0.19	0.08	0.45	1.32	0.92	1.91	6.60	4.96	8.79
					MF	0.39	0.32	0.47	0.13	0.06	0.28	0.04	0.01	0.16	0.16	0.09	0.31	1.19	0.90	1.57	7.33	5.90	9.12
Total				BB	M	6.59	6.11	7.08	2.19	1.66	2.89	3.20	2.61	3.92	7.97	7.04	9.04	17.4	15.5	19.5	26.2	21.3	32.2
					F	12.63	11.99	13.29	1.84	1.35	2.51	5.14	4.38	6.02	18.2	16.7	19.7	36.2	33.6	39.0	38.9	34.2	44.1
					MF	9.69	9.29	10.10	2.02	1.64	2.48	4.16	3.67	4.71	13.0	12.1	13.9	27.3	25.7	29.1	34.4	30.9	38.3
				M	M	8.37	7.84	8.93	2.65	2.06	3.41	4.11	3.44	4.90	9.43	8.43	10.6	23.9	21.7	26.2	29.8	24.6	36.1
					F	5.05	4.65	5.48	1.73	1.26	2.38	2.25	1.77	2.87	5.61	4.84	6.50	14.8	13.2	16.5	16.6	13.8	19.9
					MF	6.64	6.31	6.99	2.20	1.81	2.68	3.19	2.77	3.68	7.54	6.90	8.25	19.1	17.7	20.5	21.3	18.6	24.3

* Age-adjustment (EU standard population). \$ Incidence rate (N per 100'000 person-years). # Lower (LB) and upper bound (UB) of the 95% confidence interval.

Tab. 2. Incidence rates for major brain/CNS tumours in Switzerland during 2010-2014 with benign/borderline (BB) and malignant (M) behaviour.

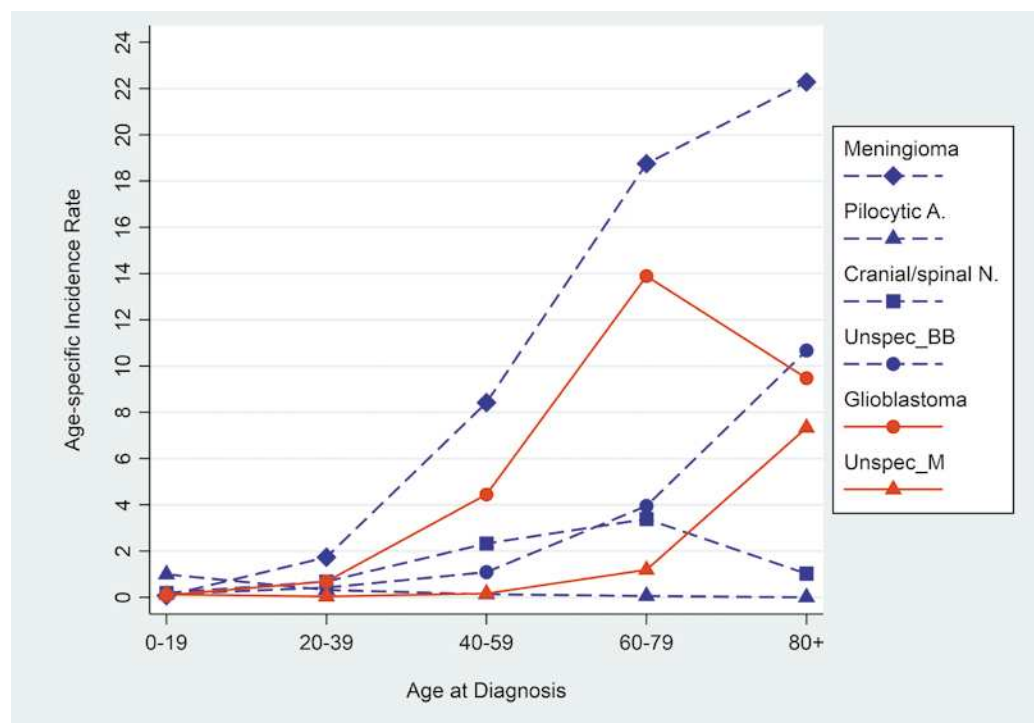


Fig. 1. Age-specific incidence rates for selected brain/CNS tumours. Tumours with benign/borderline (BB) behaviour in blue and dashed lines. Cancers with malignant (M) behaviour in red and straight lines. Both sexes were combined. Period of diagnosis 2010-2014.

Diagnostic context and procedures

Figure 2A shows that the large majority of brain/CNS M tumours at all ages were symptomatic at time of detection and diagnosis, whereas BB tumours are often discovered incidentally. The proportion of incidentally detected BB tumours rose from less than 10% at age 0-19 to about 50% at age 80+.

Figure 2B shows that the proportion of less precise clinical (non-microscopic) methods as confirmation of the diagnosis is much higher with respect to BB tumours, as compared with M tumours, except for the youngest age group. The proportion of clinical diagnostic procedures in BB tumours increased steadily from 20% at age 0-19 to over 70% at age 80+ (**Fig. 2B**). In contrast, more accurate microscopic methods form the basis of diagnosis in over 80% of M tumours at all ages below 80, while for age 80 and higher, they were used in only 40% of the cases.

Discussion

In this report, NICER presents Swiss population-based data on primary brain/CNS tumours with benign/borderline (BB) behaviour for the first time, thus complementing previously published data on primary malignant (M) brain/CNS diagnoses [1]. The plausibility of the NICER tumour dataset was assessed by comparison with the internationally renowned population-based Central Brain Tumor Registry of the United States of America (CBTRUS) [19]. The quality and completeness of the CBTRUS has been supported by national legis-

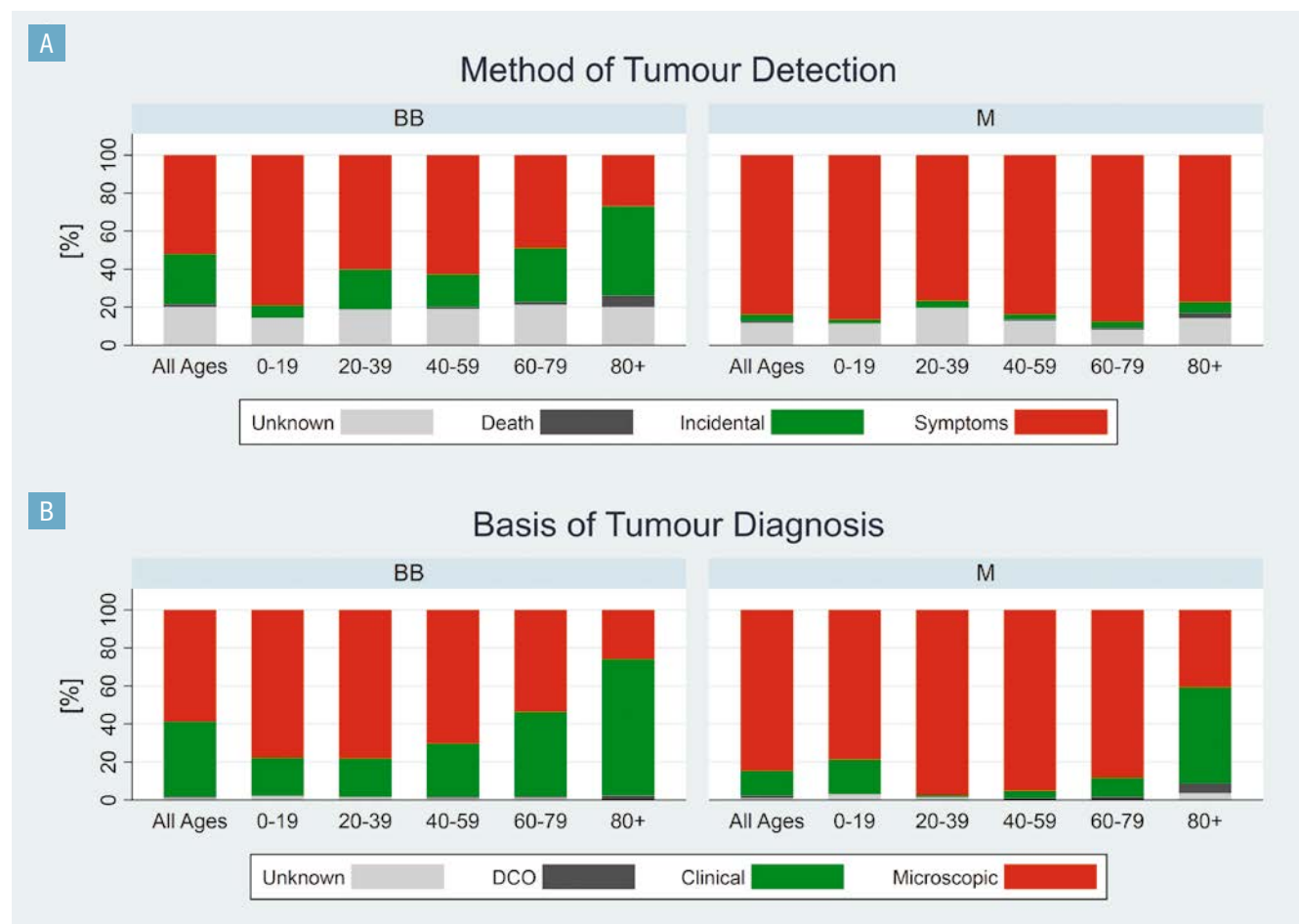
lation specifically for benign brain tumours since 2004 [20], with boosting effects on incidence rates [21]. There are some differences in case definition: we excluded a number of tumour groups, which made up about 19% of all cases in CBTRUS (17% BB, 2% M), i.e. the ICD-O-3 topographies C75 (pituitary and craniopharyngeal duct) and C30.0 (olfactory tumours of the nasal cavity) as well as all lymphomas and hematopoietic neoplasms in brain/CNS. The Swiss M/F ratio for all brain/CNS tumours of 0.76 (**Tab. 1**) was very close to the CBTRUS ratio of 0.73. The Swiss data also recapitulated the characteristic sex difference with respect to BB and M brain/CNS tumours: Swiss BB M/F ratio of 0.47 (CBTRUS 0.56) and Swiss M M/F ratio of 1.48 (CBTRUS 1.24) [19]. Furthermore, the allocation into different tumour groups was very similar. We reproduced **Figure 4** of the CBTRUS report [19], taking account of the excluded tumour groups in the Swiss data (**Fig. 3**). BB diagnoses made up 215,944 of 333,225, or 63.5%, among brain/CNS diagnoses in the US, whereas there were 4,696 of 7,841, or 59.9%, in Switzerland (**Fig. 3**). The small difference speaks against overt under-registration of BB tumours in Switzerland. In addition to tumour proportions, we compared age-adjusted incidence rates for major morphology groups (**Fig. 4**). The fact that Swiss data was adjusted with the EU standard population [17] and CBTRUS with the 2000 US standard population [22] causes only negligible differences. Overall, M tumour incidence rates were almost identical in Switzerland and the USA,

i.e. for all M tumours combined: 6.64 versus 6.66, respectively (Fig. 4). The incidence rates for BB tumour types ranged somewhat below the US rates, amounting to a 15% lower rate for all BB tumours combined (9.69 versus 11.48, respectively; Fig. 4). Restricted to age at diagnosis 0-19 years, our extrapolated value amounted to about 65 (95% CI: 59, 73) brain tumours with BB or M behaviour for Switzerland annually (time period 2010-2014), whereas the Swiss Childhood Cancer Registry, which collects cases nationwide and independent from cantonal cancer registries, counted about 52 cases annually (time period 2007-2016), again speaking against under-registration [23].

Incidence rates are affected by changes in tumour classification, cancer registration procedures (e.g. recognition of international recommendations), public health legislation, or availability of diagnostic technology, among other factors. All of these influences must be considered when comparing different countries. Although most Swiss cancer registries routinely collect all primary brain/CNS tumours, irrespective of behaviour, the extent and completeness of ascertainment of benign or border-

line cases may not have been consistent at all times and all areas. We have recently estimated the completeness of ascertainment of all primary malignant tumours in Swiss cancer registration, with very satisfactory results of about 93% completeness for brain/CNS [24]. Our present comparison with CBTRUS did not show overt signs of under-registration or selection bias for recently collected BB diagnoses (2010-2014). The completeness and quality of BB diagnoses in earlier time periods is less certain. BB tumours, such as asymptomatic meningiomas

Fig. 2. Distribution of diagnostic context for benign/borderline (BB) and malignant (M) diagnoses in brain/CNS from 2010 to 2014, by patient age. (A) The method of tumour detection, i.e. the circumstances by which the case came to medical attention. Death: with/without autopsy; Incidental: on occasion of another disease or routine medical consultation; Symptoms: tumour related symptoms. Diagnoses restricted to cantons ZH, FR, VS, and GE. (B) The most valid diagnostic procedure of tumour confirmation. DCO: death certificate based. Clinical: based on neuroradiological imaging. Microscopic: based on bioptic or surgical specimens.



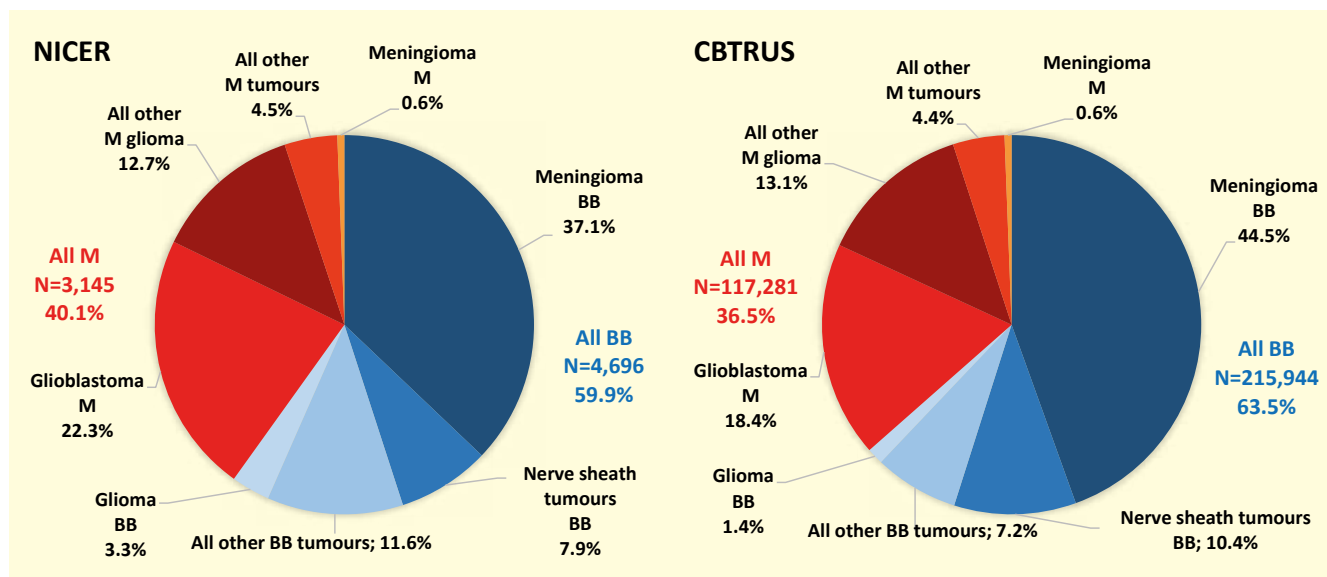


Fig. 3. Similar distribution of primary brain/CNS tumours by behavior in Switzerland, based on the NICER dataset, and in the United States, based on the CBTRUS data, for the same diagnosis period (2010-2014). BB: benign/borderline; M: malignant.

being followed-up clinically by imaging alone, or detected at autopsy, might have been under-registered [25]. Furthermore, since brain metastases (secondary tumours) are observed more frequently than primary tumours in brain/CNS [26], it poses the problem of correctly clas-

sifying them, especially when the extracranial primary tumour cannot be identified despite thorough investigation by standard techniques [27]. Radiological methods, e.g. magnetic resonance imaging (MRI) introduced in the 1980s, have improved the abil-

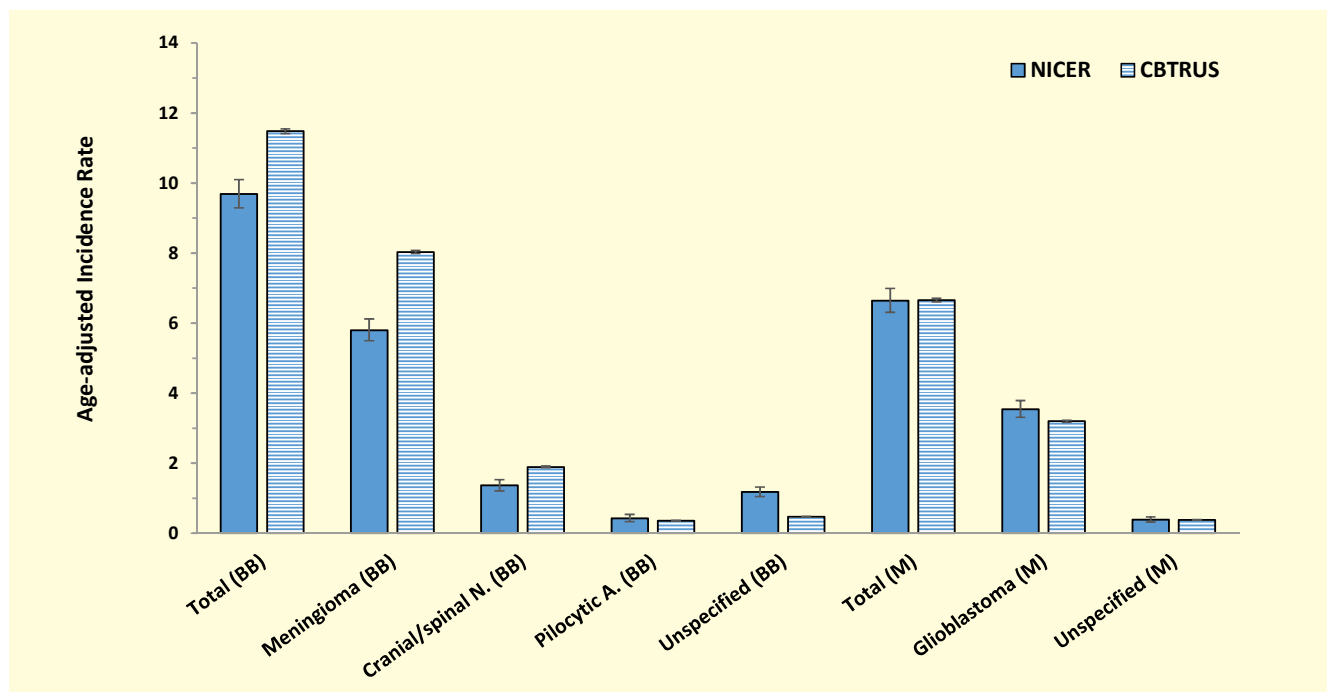


Fig. 4. Age-adjusted incidence rates for benign/borderline (BB) and malignant (M) brain/CNS tumours in Switzerland, based on the NICER dataset, and in the United States, based on CBTRUS data, for identical diagnosis periods (2010-2014).

ity to diagnose diseases and follow-up treatment responses with unprecedented safety and sensitivity. However, it also precipitates incidental findings, mostly asymptomatic brain infarcts, cerebral aneurysms and primary brain/CNS tumours [28, 29]. Incidental findings naturally increase with the age of subjects. Such detected tumours are usually benign and, without relevant symptoms or significant tumour growth, do not require surgery [30, 31]. It is often speculated that the frequently reported increase in benign brain tumour incidence, as well as the large differences between countries, are at least partially related to increased application of neuroradiological imaging methods [32-35]. This would also explain why increases were strongest at higher ages, where physicians had been reluctant to use the older and more invasive diagnostic procedures available before the advent of imaging methods [36]. Furthermore, there has been an increase in cancer survivors over time, in Switzerland and other countries [37, 38]. Cancer survivors are at higher risk for a number of morbidities, among them second primary brain tumours of every behaviour, due to treatment-related irradiation as well as surveillance bias [39]. Finally, the brain is a common site of distant metastasis for high-incidence cancers such as lung or breast cancer [26]. Imaging of the brain for pretreatment clinical staging purposes is routinely performed in these patients [40], further increasing incidental findings of independent primary brain tumours. Our own observations are in accord with the interpretation that BB brain/CNS tumours in Switzerland are often incidental, asymptomatic findings, diagnosed without microscopic verification, especially in older subjects (Fig. 2). Although many tumours have unique characteristics that make them identifiable on imaging, it is important to consider the lower level of certainty in specifying the correct morphology. This might underlie the conspicuously high incidence rates of tumours lacking specified morphology, especially with BB behaviour, in patients above 60 years of age at diagnosis (Fig. 1).

Conclusion

Malignant and benign/borderline brain tumours demonstrate differing patterns of occurrence by sex, age, and exhibit considerable diversity with respect to diagnostic context. The NICER dataset appears to be of sufficient quality with respect to benign/borderline brain/CNS diagnoses, at least for the recent time period (2010-2014), to include them in future brain cancer surveillance in Switzerland. The quality and completeness of benign/borderline tumours of brain/CNS in earlier times needs to be assessed. The inclusion of non-malignant brain tumours in cancer surveillance provides a better assessment of disease burden and medical resource needs associated with these unique tumours.

References

1. Swiss Cancer Report 2015. Federal Statistical Office (FSO), National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR). Arndt V, Feller A, Hauri D, Heusser R, Junker C, Kuehni C, Lorez M, Pfeiffer V, Roy E, Schindler M., Neuchâtel 2016.
2. Schweizerische Todesursachenstatistik, Bundesamt für Statistik, Informationsdienst Gesundheit, E-Mail: gesundheit@bfs.admin.ch.
3. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, WHO Classification of Tumours, revised 4th Edition. IARC, Lyon 2016.
4. Sant M, Minicozzi P, Lagorio S, et al. Survival of European patients with central nervous system tumours. *Int J Cancer* 131: 173-185, 2012.
5. Deutsche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt (Destatis), Zweigstelle Bonn. www.gbe-bund.de [accessed 31.3.2018].
6. ENCR Working Group Recommendation on Tumours of the Brain and Central Nervous System (1998). <http://www.encl.eu/index.php/activities/recommendations>
7. Ron E, Modan B, Boice JD Jr, et al. Tumours of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 319: 1033-1039, 1988.
8. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, et al. Long-term follow-up for brain tumour development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 163: 424-432, 2005.
9. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, et al. Childhood brain tumour epidemiology: a brain tumour epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23: 2716-2736, 2014.
10. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 99: 307-314, 2010.
11. Pouchieu C, Baldi I, Gruber A, et al. Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumours: Current knowledge. *Rev Neurol* 172: 46-55, 2016.
12. McNeill KA. Epidemiology of brain tumours. *Neurol Clin* 34: 981-998, 2016.
13. INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol* 39: 675-694, 2010.
14. Heusser R, Lorez M, Bosshard D, Nosedà G. Aufbau eines wirksamen nationalen Krebsmonitorings in der Schweiz: eine Aufgabe von NICER und den kantonalen Krebsregistern. *Swiss Cancer Bulletin* 31: 237-241, 2011.
15. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition, 1st revision. 2011.
16. McCarthy BJ, Surawicz T, Bruner JM, et al. Consensus conference on brain tumour definition for registration. November 10, 2000. *Neuro Oncol* 4: 134-145, 2002.
17. Doll R, Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer* 2: 269-279, 1967.
18. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg* 12: 1500-1524, 2014.
19. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumours diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol* 19(suppl_5): v1-v88, 2017.
20. Benign Brain Tumour Cancer Registries Amendment Act, 107th Cong. § 260 (2002).
21. McCarthy BJ, Kruchko C, Dolecek TA. The impact of the Benign Brain Tumour Cancer Registries Amendment Act (Public Law 107-260) on non-malignant brain and central nervous system tumour incidence trends. *J Registry Manag* 40: 32-35, 2013.

22. Anderson RN, Rosenberg HM. Age standardization of death rates: implementation of the year 2000 standard. *Natl Vital Stat Rep* 47: 1–16, 20; 1998.
23. Swiss Childhood Cancer Registry Annual Report 2015/2016. <https://www.kinderkrebsregister.ch>. [accessed: 15.4.2018].
24. Lorez M, Bordoni A, Bouchardy C, et al. Evaluation of completeness of case ascertainment in Swiss cancer registration. *Eur J Cancer Prev* 26: S139–S146, 2017.
25. Larjavaara S, Haapasalo H, Sankila R, et al. Is the incidence of meningiomas underestimated? A regional survey. *Br J Cancer* 99: 182–184, 2008.
26. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol* 19: 1511–1521, 2017.
27. Krafft C, Shapoval L, Sobottka SB, et al. Identification of primary tumours of brain metastases by SIMCA classification of IR spectroscopic images. *Biochim Biophys Acta* 1758: 883–891, 2006.
28. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 357: 1821–1828, 2007.
29. Solheim O, Torsteinsen M, Johannesen TB, Jakola AS. Effects of cerebral magnetic resonance imaging in outpatients on observed incidence of intracranial tumours and patient survival: a national observational study. *J Neurosurg* 120: 827–832, 2014.
30. Niiri M, Yatsushiro K, Nakamura K, et al. Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 25–28, 2000.
31. Sandeman EM, Hernandez Mdel C, Morris Z, et al. Incidental findings on brain MR imaging in older community-dwelling subjects are common but serious medical consequences are rare: a cohort study. *PLoS One* 8: e71467, 2013.
32. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg* 92: 766–770, 2000.
33. Klaeboe L, Lonn S, Scheie D, et al. Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1968–1997. *Int J Cancer* 117: 996–1001, 2005.
34. Deltour I, Johansen C, Auvinen A, et al. Time trends in brain tumour incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974–2003. *J Natl Cancer Inst* 101: 1721–1724, 2009.
35. Baldi I, Gruber A, Alioum A, et al. Descriptive epidemiology of CNS tumours in France: results from the Gironde Registry for the period 2000–2007. *Neuro Oncol* 13: 1370–1378, 2011.
36. Modan B, Wagener DK, Feldman JJ, et al. Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly. *Am J Epidemiol* 135: 1349–1357, 1992.
37. Lorez M, Heusser R, Arndt V. Prevalence of cancer survivors in Switzerland. *Swiss Cancer Bulletin* 34: 285–289, 2014.
38. Lorez M, Galli F, Arndt V, and the NICER Working Group. Swiss cancer prevalence and language region. *Swiss Cancer Bulletin* 38: 86–93, 2018.
39. Kutsenko A, Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Rajaraman P. Risk of second benign brain tumors among cancer survivors in the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer Causes Control* 25: 659–668, 2014.
40. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143(5 Suppl): e211S–e250S, 2013.

For additional information on cancer in Switzerland, see the NICER website at <http://nicer.org/>

§ Members of the NICER Working Group: Adam M, Curjuric I (CR-AG); Bordoni A (CR-TI); Bochud M (CR-NE/JU, CR-VD); Bouchardy C (CR-GE); Camey B, Egger-Hayoz C (CR-FR); Diebold J (CR-LU/UR/OW/NW); Mousavi M (CR-SG/AR/AI, CR-GR/GL); Konzelmann I (CR-VS); Rohrmann S (CR-ZH/ZG); Staehelin K (CR-BS/BL); Perren A (CR-BE); Schmidt A (CR-TG).

Correspondence:

Matthias Lorez, PhD MAS
Foundation National Institute for Cancer
Epidemiology and Registration (NICER)
c/o University of Zürich
Hirschengraben 82, CH-8001 Zürich
matthias.lorenz@nicer.org



2018

BILDUNGSANGEBOTE + NETZWERKE

FORMATIONS CONTINUES

Detaillierte Programme: www.onkologiepflege.ch / Programme détaillé : www.soinsoncologiesuisse.ch

07	05.07.2018	Zürich	Gastrointestinale Tumoren I Kolorektale Tumoren, Magenkarzinom und Stomatherapie
08	23.08.2018	Olten	Mammakarzinom – Themen zur Vertiefung
	30.08.2018	Zürich	Supportive Care II: Onkologische Notfälle, Extravasation, Schmerz
	31.08.2018	Sion	9^{ème} journée romande de formation continue Thème : « Immunothérapies et Espoir »
09	05.09.2018	Olten	Angst, Depression und suizidale Tendenzen
	13.09.2018	Zürich	Supportive Care III: Knochenerkrankungen und Dysfunktion Darmausscheidung
	19.09.2018	Zürich	Adoleszente und junge Erwachsene mit Krebs
	20.09.2018	Zürich	Hirntumoren primäre und Hirnmetastasen
	26. – 27.09. + 07.11.2018	Olten	Einführungskurs für Pflegende in das Fachgebiet Onkologie
10	04.10.2018	Zürich	Lungentumoren Neue Ansätze in der Therapie
	11.10.2018	Olten	Cancer Survivorship
	25.10.2018	Zürich	Hals-Nasen-Ohren Tumoren / Einführung in die Radiotherapie
	31.10.2018	Olten	Netzwerk Onkologiepflege in der Spitex
11	01.11.2018	Zürich	Hämatologische Tumoren II Akut oder chronisch – die Leukämien
	07.11.2018	Zürich	Netzwerk für Führungspersonen Onkologiepflege
	08.11.2018	Olten	Entscheidungen – gemeinsam Treffen Besser entscheiden im medizinischen Alltag dank Wissen und Erfahrung
	15.11.2018	Zürich	Hauttumoren / Maligne Wunden
	23.11.2018	Aarau	Fachtagung Pädiatrische Onkologiepflege (Wiederholung)
	29.11.2018	Zürich	Gastrointestinale Tumoren II Ösophagus-, Pankreas- und primäre Hepatobiliäre Karzinome, Ernährungsproblematik
	29.11.2018	Olten	Das Lebensende zum Thema machen
12	06.12.2018	Zürich	Geriatrische Onkologie
	13.+14.12.2018	Thun	«target» zielgerichtete Therapien, Immunologie, Immunotherapie

Mit Inspiration und Zuversicht in die Zukunft Onkologiepflege Kongress 2018

Dr. med. Eva Ebnöther, Medical Writing, Redaktion/Lektorat, PR
Sägegasse 8, 8702 Zollikon

Der 20. Schweizer Onkologiepflege Kongress stand ganz unter dem Motto «30 Jahre Onkologiepflege Schweiz». Den rund 500 Teilnehmerinnen und Teilnehmern des Kongresses wurden aktuelle Fachreferate geboten, und sie hatten ausgiebig Gelegenheit, das Jubiläum zu feiern.

Susanne Hochuli, Präsidentin der Schweizerischen Stiftung SPO Patientenschutz, rief die teilnehmenden Pflegenden dazu auf, mit den Patientinnen und Patienten eine wertschätzende Zusammenarbeit zu pflegen. Häufig sei in der Diskussion um die Entwicklung des Gesundheitswesens nur von Kosten die Rede, und es werde dann zum Schaden der Patienten geparat. Es ist wichtig, dass die Patienten neben den Krankenkassen, den Leistungserbringern und der öffentlichen Hand die vierte Kraft im Gesundheitswesen werden und Patientenkompetenz entwickeln. «Lassen wir das 21. Jahrhundert zum Jahrhundert des Patienten werden!»

Die Rolle der Pflegefachpersonen in der Onkologie festigen

Sandy Decosterd, Msc, Pflegedienstleitung des Departements Onkologie, Universitätsspital Genf, wies darauf hin, dass die Belastung der Onkologie-Pflegenden zunimmt. Gründe dafür sind zum Beispiel, dass ein immer spezialisierteres Fachwissen gefragt ist, dass immer weniger Zeit für den einzelnen Patienten zur Verfügung steht oder dass es nur wenige Ressourcen zur Unterstützung von Pflegenden gibt. Ein wichtiger Punkt ist die Entwicklung klinischer Kompetenzen; dazu braucht es persönlichen Einsatz und organisatorische Grundlagen (Zugang zur Ausbildung, Unterstützung durch Arbeitgeber etc.). Damit die Rolle der Pflegefachperson aufgewertet wird, sind verschiedene Ansätze denkbar:

- Entwicklung von Pflege-Visiten
- Arzt und Pflegefachperson überbringen schlechte Nachrichten gemeinsam
- Schaffen von Bereichen zur Reflexion über die Praxis, z.B. mit Supervisionsexperten
- Gründung eines Netzwerks von Verbänden im Bereich Krebserkrankungen

Neue Rollen und Interprofessionalität: der Beitrag der Pflege

Nicht nur, aber insbesondere in der Onkologie verschieben sich die Kompetenzen und Rollen zwischen den Gesundheitsberufen. Interprofessionalität und das Lernen von-, mit- und übereinander wird immer wichtiger, betonte Prof. Dr. Andreas Gerber-Grote, Direktor Departement Gesundheit, Zürcher Hochschule für Angewandte



Referentin Sandy Decosterd, Genf

Wissenschaften (ZHAW), Winterthur. Er skizzierte, wie Pflegefachpersonen vor diesem Hintergrund zur Versorgung in der Onkologie beitragen können. Zwei Beispiele für neue Rollen sind die Advanced Practice Nurse oder der Physician Assistant, der delegiert Aufgaben wahrnimmt.

Von der Kuration zur Palliation

Sara Häusermann, Dozentin am Institut Pflege der ZHAW, erläuterte den Übergang von der Kuration zur Palliation. Diese Phase ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten, deren Familien, aber auch für die involvierten Gesundheitsfachpersonen sehr anspruchsvoll, denn bei allen können Gefühle der Angst, Unsicherheit und Überforderung auftreten. «Solche Gefühle müssen aber nicht schlecht sein», betonte die Referentin. «Manchmal gilt es einfach, das Elend zusammen mit den Betroffenen auszuhalten.»

Wie kommunizieren?

Nicht selten haben Pflegefachpersonen Angst vor den eigenen Emotionen oder davor, das Falsche zu sagen. Hier hilft es, sich an das Akronym «NURSE» zu erinnern (Tab. 1). Hinzu kommen fachliche Unsicherheiten, zum Beispiel:

- *Soll ich bestehende Hoffnung unterstützen?*

Ja, denn Hoffnung ist so elementar für das Leben, dass ihr Verlust dem Verlust des Lebens gleichkommt. Allerdings sollten Pflegende nicht von sich aus zu Hoffnung und Kampf auffordern. Faktoren, die positiv mit Hoffnung assoziiert sind (Selbstwertgefühl, Wohlbefinden, sozialer Support etc.), gilt es zu fördern, Faktoren, welche die Hoffnung negativ beeinflussen (Langeweile im Spital, sich ausgeliefert fühlen, Angst etc.) zu vermeiden.

Ausführlicher Kongressbericht: Zeitschrift Onkologiepflege, Ausgabe 2, 2018.

Über die Jubiläumsfeier und die Würdigung der Ehrenmitglieder wird in der nächsten Ausgabe des Krebsbulletin berichtet.

Tab. 1. Aktives Ansprechen und Nachfragen.

N	Naming	Emotionen benennen, Gefühle des Patienten anerkennen
U	Understanding	Verständnis ausdrücken, Gefühle des Patienten normalisieren, nicht wertende Haltung vertreten
R	Respect	Fähigkeiten des Patienten, mit den Herausforderungen der Krankheit umzugehen, anerkennen
S	Support	Unterstützung kommunizieren, zeigen, dass immer jemand für den Patienten da ist
E	Explore	Sich nach persönlichen Erfahrungen des Patienten im Umgang mit der Situation erkundigen

Die Reihenfolge ist beliebig; es müssen nicht in jedem Gespräch alle Punkte vorkommen.

Korrespondenz:

Irène Bachmann-Mettler
Freudenbergstrasse 11
CH-8044 Zürich
irene.bachmann@gmx.net

healthbook – the Swiss Online Medical Resource and Discussion Platform for Your Cases and Publications

Sven Holm¹, Klara Belzar¹, Teresa Reynolds¹, Ellen Heitlinger¹

¹Oncology · Hematology, healthbook, Küssnacht am Rigi

healthbook[®] was launched in June 2016 as a free independent online medical resource and online medical journal for physicians, researchers and healthcare professionals.¹ Its main feature provides a selection of the most relevant new articles each month. Only publications that are recommended, valued as well as rated and commented on by renowned Swiss faculty members are available on healthbook. This means that physicians can quickly and efficiently find the most relevant information in their field of interest or specialty. In addition, with the recently introduced healthbook NET, healthbook also offers a platform for you to discuss your patient cases (in a safe environment) and publications with colleagues and experts. Furthermore, new healthbook tools include databases on drug-drug interactions, prescribing information and dosing in pediatrics.

In June 2016, healthbook was launched as a free independent online medical resource and online medical journal for physicians, researchers and healthcare professionals. To access all of healthbook's content you simply need to register – a simple and quick process. One of healthbook's key features is its selection of clinically relevant articles that are recommended, valued as well as rated and commented on by a renowned faculty of Swiss experts. With this, healthbook provides easy access to the most up-to-date and relevant published clinical and scientific data. In addition, healthbook reports from conferences, combining a healthbook online and printed publication with an e-newsletter sent directly to Swiss physicians. Practice-relevant case reviews and other publications are also available.

Why healthbook?

healthbook helps physicians find clinically relevant publications in their field of interest or specialty quickly and efficiently. It provides timely and regular updates on the latest, evidence-based data across 9 disease areas on a single platform, each supported by a Swiss faculty board. By focusing on data that is consistent with Swiss standard practice, this supports our “Swiss doctors for Swiss doctors” approach. An e-newsletter notifies physicians of the latest updates on faculty-selected publications.

REGISTER NOW FOR FREE ON
WWW.HEALTHBOOK.CH



Latest developments

healthbook NET – discuss, share and interact

healthbook NET is the latest feature for discussing patient cases and publications with colleagues and peers.

Own patient cases

On healthbook NET, physicians can invite other physicians to comment on their own patient cases, for example on the treatment strategy in a patient with comorbidities or lack of response to previous treatment. With this, healthbook enables physicians to share their experience in diagnosing and treating patients with other colleagues and experts. Only physicians have access to patient cases.

Own publications

On healthbook NET, all healthbook users can upload and share their own publications from peer-reviewed journals with colleagues and experts. By inviting them to comment, they may receive feedback and suggestions for future clinical research.

Social media platform

healthbook NET also allows all healthbook users to connect and interact with each other. In other words, healthbook NET is a healthcare-focused social media platform.

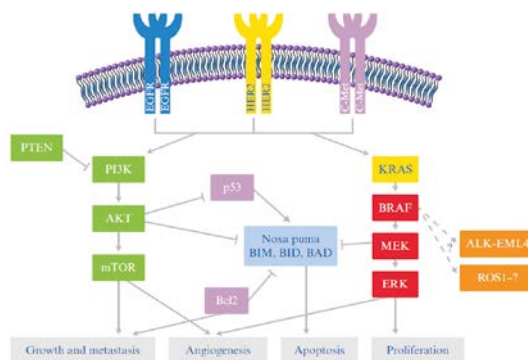
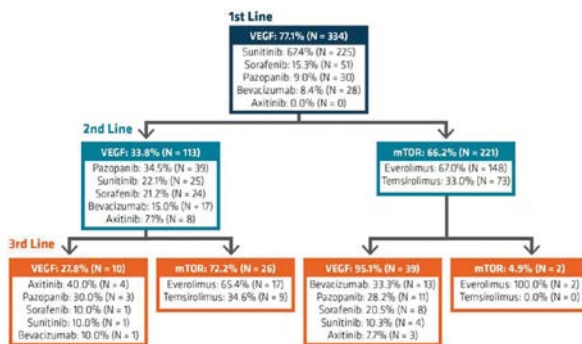
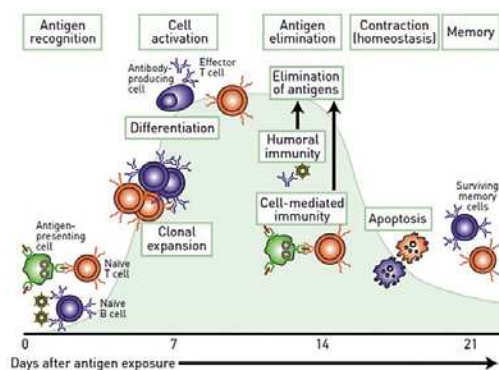
CME-accredited e-learning

In addition, healthbook offers CME-accredited e-learning modules to support the continuing medical education of physicians. These modules are authored and supported by a specific academic advisory board and sponsored by pharmaceutical companies. Currently, three oncology e-learning modules are available on healthbook: “Management of Patients Treated With Immunotherapy”,² “Renal Cell Carcinoma”,³ and “Biomarkers in NSCLC”⁴ (Figure 1). New additional modules will be made available shortly: a CLL module authored by Dr Davide Rossi

and a module on melanoma by Prof. Olivier Michielin. In addition, an update on the lung cancer module by PD Dr Sacha Rothschild will be published soon. Each module is granted either 1 or 2 CME credits by medical societies.

New healthbook tools for your daily practice

healthbook tools will be published soon, which will support physicians in their daily practice. These will include databases on drug-drug interactions, Swiss prescribing information, and dosing adjustments in pediatrics.



Available E-Learning Modules

Management of Patients Treated With Immunotherapy

2 CME credits are granted by the SSMO

Authors:

Prof. Alfred Zippelius; University Hospital Basel
Dr Heinz Läubli; University Hospital Basel
Prof. Olivier Michielin; CHUV, Lausanne

Renal Cell Carcinoma

1 CME credit is granted by the SSMO

Author:

Dr Dominik Berthold; CHUV, Lausanne

Biomarkers in NSCLC

2 CME credits are granted by the SSMO

Author:

Prof. Lukas Bubendorf; University Hospital Basel

Figure 1. CME-accredited e-learning modules currently available on healthbook. Full references for figures are available on healthbook.ch Oncology · Hematology/E-Learning.

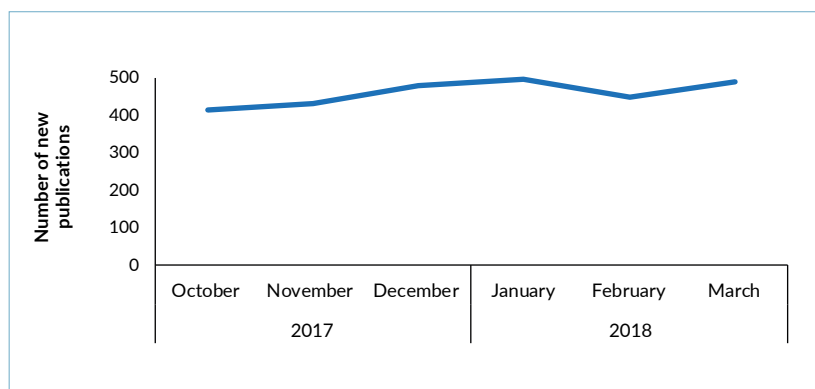


Figure 2. The number of new faculty-selected publications that have been added to healthbook each month between October 2017 and March 2018.

Faculty-selected publications on healthbook

The healthbook team scans journals of high impact for publications that are of clinical relevance and are either authored by experts in the field or match other criteria such as specific keywords and relevance to Swiss practices. These publications are added to healthbook every day. Each month, 400–500 new publications are added to healthbook (**Figure 2**).

These publications are subsequently sent to the healthbook faculty board for review (**Figure 3**). Currently, the faculty board for oncology and hematology consists of 19 key experts across various specialties within this disease area. The faculty members are asked to rate particularly impactful publications by awarding them 1, 2 or 3 stars. In addition, they may comment on publications, highlighting the clinical relevance of the study described in a few words. Faculty members can also add/remove publications to/from healthbook. This feedback is subsequently published on healthbook. As a result, healthbook users benefit not only from daily updates but also from feedback from well-known Swiss medical experts (**Figure 3**).

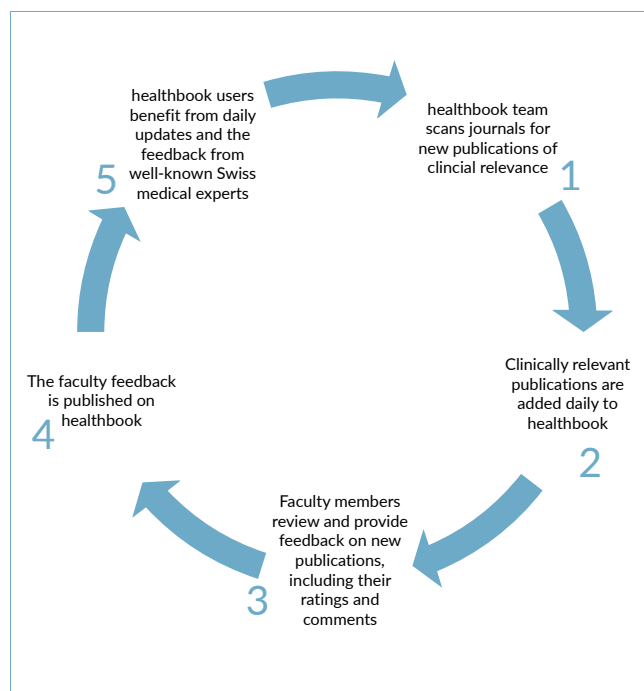


Figure 3. The faculty-selected publication cycle.

1. healthbook can be accessed via healthbook.ch.
2. Zippelius A, Läubli H. and Michielin O. Management of Patients Treated With Immunotherapy. E-Learning Module. Accessed via healthbook Oncology · Hematology/E-Learning [April 2018].
3. Berthold D. Renal Cell Carcinoma. E-Learning Module. Accessed via healthbook Oncology · Hematology/E-Learning [April 2018].
4. Bubendorf L. Biomarkers in NSCLC. E-Learning Module. Accessed via healthbook Oncology · Hematology/E-Learning [April 2018].

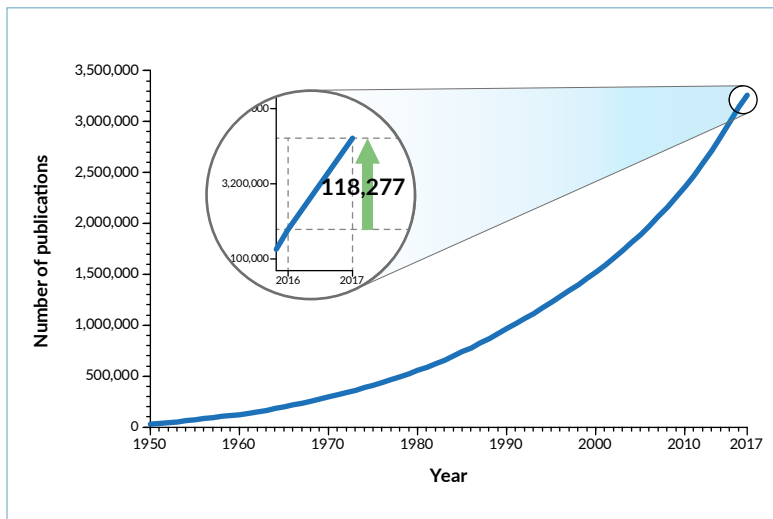


Figure 4. Cumulative number of publications in oncology and hematology published between 1950 and 2017 and indexed on PubMed. In 2017, 118,277 new articles were published.

The value of the faculty's feedback

Oncology and hematology is a fast-growing field in medicine. Since 1950, the number of publications has been increasing steadily (**Figure 4**). In 2017 alone, 118,277 articles were published and indexed on PubMed. Keeping up with the latest information is therefore an immense task for many physicians. Using the faculty feedback, physicians can quickly find publications within their field of interest or specialty that are relevant to their daily practice. In the field of oncology and hematology, the Swiss healthbook faculty members provide their recommendations, ratings and comment on new publications regularly. Comments may include a short statement on a drug's efficacy, ease of use, safety profile or cost-effectiveness.

Conclusions

In summary, healthbook is an independent online medical resource and online medical journal. Its main features include faculty-selected publications; CME-accredited e-learning modules; and healthbook NET – a new discussion platform on which physicians can share their experience in diagnosing and treating patients and invite colleagues and experts to comment on their patient cases and publications.

Key facts:

- healthbook is an independent Swiss online medical resource and online medical journal, which follows a “by Swiss physicians for Swiss physicians” approach.
- One of healthbook's main features is faculty-selected publications.
 - Each month, 400–500 clinically relevant new publications are recommended, valued as well as rated and commented on by Swiss faculty members and added to healthbook.
 - This faculty feedback further helps physicians to quickly and efficiently find publications of interest, thereby supporting them in keeping up to date with the latest insights and knowledge of oncology and hematology.
- The healthbook e-learning modules support Swiss oncologists and hematologists in their continuing medical education and are CME-accredited.
- healthbook tools will be made available soon, which will include databases on drug–drug interactions, prescribing information and dosing in pediatrics.
- healthbook NET is a brand new platform for physicians to discuss patient cases and publications.

Correspondence:

Dr Ellen Heitlinger
 healthbook Oncology · Hematology
 Bahnhofstrasse 17, CH -6403 Küsnacht am Rigi
ellen.heitlinger@healthbook.ch

European Thoracic Oncology Platform

Heidi Roschitzki-Voser, ETOP Coordinating Office, Bern

Two ETOP trials will reach final accrual soon

ETOP 6-14 NICOLAS is an international single-arm phase II trial evaluating the feasibility of anti-PD1 nivolumab administered concurrently with standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced NSCLC. The accrual goal of 43 patients under protocol version 2.0 has been reached in July 2017 and results of the safety evaluation have been presented at the ASCO Annual Meeting 2018. A protocol amendment to expand the sample size in order to reach the power for an efficacy readout, has been activated in October 2017. We expect that the final accrual of 78 eligible patients under protocol version 2.0 and 3.0 will be reached by the end of May 2018. The final results are expected by the end of this year.

ETOP 9-15 PROMISE-meso is a multicentre, randomised, open-label, phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. The trial is activated in Switzerland, Spain and the United Kingdom. The recruitment into the PROMISE-meso trial was much higher than anticipated and we expect that the final accrual of 142 randomised patients will be reached by the end of May 2018.

New ETOP clinical trial under development

ETOP 13-18 BEAT-meso is a multicentre, randomised open-label, phase III trial comparing atezolizumab plus bevacizumab and standard chemotherapy versus bevacizumab and standard chemotherapy alone, as first-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma. ETOP will be the sponsor and coordinating group. The BEAT-meso trial will be conducted in eight European countries with financial support from Roche. Trial activation is planned for summer 2018.

Save the Dates: 7th ETOP Residential Workshop and ETOP Annual Meeting 2018

The 7th ETOP Residential Workshop and the ETOP Annual Meeting 2018 will take place side-to-side in Barcelona, Spain, 7-10 November 2018. Information to the ETOP Residential Workshop and the ETOP Annual Meeting can be found on the ETOP Website: www.etop-eu.org.

Correspondence:

Solange Peters, MD PhD
ETOP Scientific Coordinator
solange.peters@chuv.ch, www.etop-eu.org

	STIMULI		NICOLAS		PEARLS	PROMISE-meso	BOOSTER
	Enroled	Randomised	Enroled under protocol version		Randomised	Randomised	Randomised
			1.0	2.0 & 3.0			
Total accrual	174	97	12	73	428	134	102
Swiss sites	12	9	4	9	33	26	3

Tab. 1. Accrual overview of ongoing ETOP Trials (as of 14 May 2018).

IBCSG Annual Meeting 2018

Heidi Roschitzki-Voser, IBCSG Coordinating Center, Bern

The IBCSG network of members, investigators and co-workers is scattered all over the globe making the Annual Meeting an opportune place to meet and discuss ongoing and future projects face-to-face.

This year's IBCSG Annual Meeting took place on 23 and 24 March 2018 in Barcelona, right after the closure of the 11th European Breast Cancer Conference.

Traditionally, the IBCSG Annual Meetings start with the social event on Friday evening. This year we were taken to an authentic Catalan farmhouse, a very charming place with delicious local cuisine.

The scientific program on Saturday was devoted to the presentation of new trial ideas and ongoing projects, but also to recognize the many achievements of the past year.

Around the tight scientific schedule, various IBCSG Committees meetings took place. Apart from the Foundation Council and the Scientific Executive Committee, the IBCSG's Ethics Committee met to reassess ongoing IBCSG trials and the Biological Protocol Working Group to review translational research proposals and to discuss ongoing projects and future ideas.

The Data Managers Workshop, organized by the IBCSG Data Management Center, is also a tradition of the IBCSG Annual Meeting and is highly appreciated by the site personnel involved in IBCSG trials.

Thank you and Farewell to Rich Gelber and to Rudolf Maibach

The IBCSG Annual Meeting was also the time to say goodbye to two significant members of the IBCSG family. After



Fig. 1. The Scientific Session during the IBCSG Annual Meeting in Barcelona (Picture: M. Wenger).

long-lasting dedication to the IBCSG, Rich Gelber and Rudolf Maibach have entered their well-deserved retirement.

Rich Gelber has been with IBCSG since the beginning, and has been instrumental and passionate in guiding the scientific research in his role as the Director of the Statistical and Data Management Center. His scientific integrity, dedication to patients, leadership and mentorship have shaped and greatly impacted the IBCSG and our trials, as well as each one of us personally. Meredith M. Regan, who is the IBCSG Group Statistician since 2009 has succeeded Rich Gelber as the Director of the Statistical and Data Management Centre. We are grateful that we will have the privilege of continuing to work with and learn from Rich in his capacity as IBCSG Senior Statistician.

Rudolf Maibach started his career in clinical research 25 years ago at the SIAK Coordinating Center in Bern. In 2005, he became the IBCSG Executive Officer for International Trial Activities. In this role he has not only been essential for the development of the IBCSG trials, his guidance within the scientific management has positively contributed to the success of the IBCSG. I'm very honoured to become his successor!

Both, Rich Gelber and Rudolf Maibach have been «institutions» in the IBCSG and our organization will definitively not be the same without them. We want to express to both our heartfelt thanks for their great dedication and their friendship that we treasure so much and wish them all the very best for their well-deserved retirement, or semi-retirement.

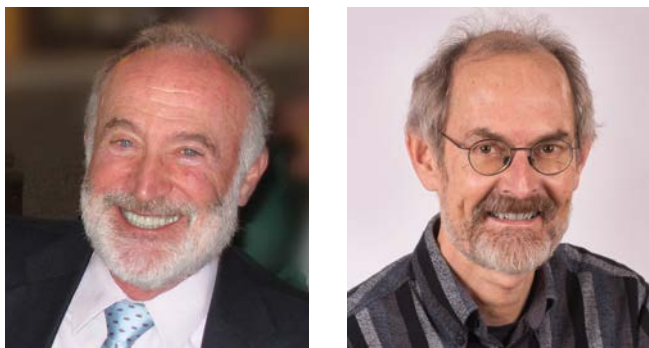


Fig. 2. After long-lasting dedication to the IBCSG, Rich Gelber and Rudolf Maibach have entered their well-deserved (semi-)retirement.

Correspondence:

Heidi Roschitzki-Voser, PhD
IBCSG Coordinating Center
Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern
heidi.roschitzki@ibcs.org, www.ibcs.org

Highlights from the 21st Annual Meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group

(March 16 – 17, 2018 – Stresa, Italy)

Felicitas Hitz^a, Urban Novak^b

^a SAKK delegate and member of the IELSG Board of Directors

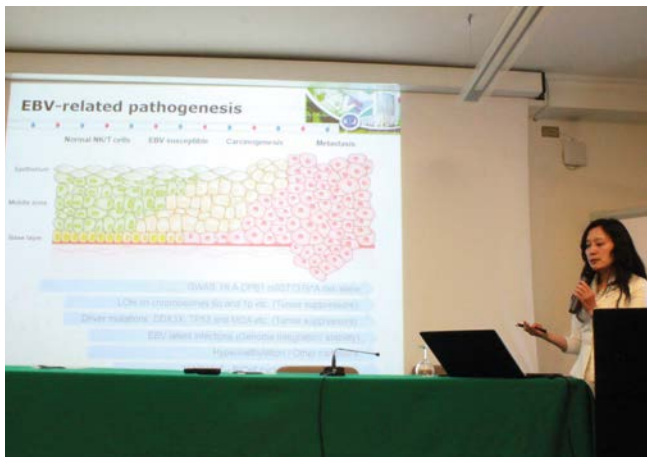
^b President of the SAKK Lymphoma Group

* The pictures of this report were taken during the meeting.



The Italian town of Stresa has been selected for the second time to host the annual meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG).

Almost 60 among pathologists, basic researchers and clinicians from all over the world gathered to hear about the latest perspective on the NK/T cell lymphomas. Two special guests were therefore invited to give educational lectures: Weili Zhao from Shanghai Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University (*NK/T cell lymphoma: How multi-omics study translates to clinical strategy?*) and Laurence de Leval, from Pathology Department at the University Hospital of Lausanne (*Recent Insights on the Molecular Pathology of Extranodal T-cell Lymphomas*).



Ongoing prospective studies

IELSG42 – «MARIETTA» *The study on systemic DLBCL with secondary CNS involvement*

The «MARIETTA» study is an international phase II trial assessing tolerability and efficacy of sequential methotrexate-cytarabine-based combination and R-ICE combination, followed by high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplant, in patients with systemic B-cell lymphoma with central nervous system involvement at diagnosis or relapse (MARIETTA regimen).

The trial is open in Switzerland for accrual in Bern, Zürich and Bellinzona. Current overall accrual is 66 patients. Target accrual 76 patients.

IELSG43 – «MATRix» *The randomized study on primary CNS lymphoma*

As reported by Andrés Ferreri in Lancet Haematology 2017 [1], PCNS lymphoma treated with MATRix regimen produces a high response rate and demonstrates 2-year progression free survival of 61% with high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant in a phase II. This trial is the follow-up study with comparison of consolidation of high-dose chemotherapy vs. WBRT and is currently recruiting patients.

Target accrual in this trial was recently amended to enroll 330 patients and randomize 220 patients. Currently, 209 patients have been recruited and 135 are randomized. The trial will open in Switzerland after the approval of the amended protocol, likely before Summer 2018.

1. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. Lancet Haematol 4: e510-e523, 2017.

IELSG45 – «FIORELLA»: *The trial on fit elderly patients*

About half of the patients with PCNS lymphoma are older than 70 years and often their health conditions make it difficult to be eligible for autologous stem cell transplantation or even for methotrexate (MTX) based treatment. This issue is addressed with the study design of FIORELLA.

Patients achieving disease stabilization or better response with the HD-MTX-based induction therapy will be randomized to receive either the alkylating drug procarbazine for 6 months or the immunomodulatory agent lenalidomide for 2 years as consolidation treatment (Part A).

Patients not suitable for HD-MTX chemo-immunotherapy will receive a less aggressive induction treatment consisting of temozolomide and rituximab delivered concomitantly to WBRT, with the aim to obtain a synergistic effect of the treatment modalities.

IELSG37 – A randomized, two-arm phase III comparative study assessing the role of involved mediastinal radiotherapy after rituximab containing chemotherapy regimens to patients with newly diagnosed primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL)

Up to now 415 patients with PMBCL have been enrolled in 66 centers of 12 countries. Up to now, 359 PET scans were central reviewed with 181 (50.4%) PET negative and 178 (49.6%) PET positive results.

The trial is the only randomized study addressing the discussion of the efficacy of additional radiotherapy of a PET-negative result after immuno-chemotherapy treatment. The IELSG37 study will be open approximately one more year to reach the target number of enrolled patients.

IELSG40 – «CLEO» A phase II trial addressing feasibility and activity of clarithromycin + lenalidomide combination: a full oral treatment for patients with relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma (EMZL)

Each drug has activity on EMZL with ORR of 61% for lenalidomide and 52% for clarithromycin, respectively. An



increase of ORR from 60% to 75% with the combination of the drugs is considered interesting.

The trial is currently open and enrolling patients in Austria, Italy and Spain.

IELSG46 - Integrated molecular and clinical profiling in MZL

The main objective of the study is to test the impact of molecular alterations on prognostication of overall survival (OS) in newly diagnosed splenic marginal zone lymphoma. The retrospective interim analysis included 162 of the included 316 patients. Median follow up was 10 years. The analysis of spleen pathology allowed to estimate the prevalence of KLF2 and NOTCH2 mutations as previously reported with 10–40%. This two mutations do not affect the disease course. As in other mature B-cell lymphoma, the outcome of SMZL appears defined by TP53 mutations.

Studies with completed accrual**IELSG30 – A phase II study of R-CHOP with intensive CNS prophylaxis and scrotal irradiation in patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma**

The retrospective analysis of an intrathecal MTX prophylaxis demonstrated a 6% CNS relapse rate lasting over 5- and 10-years (IELSG10). The follow-on prospective phase II study (IELSG30) was designed with the addition of 4 lumbar punctures with 50 mg intrathecal liposomal cytarabine and two cycles of prophylactic intravenous MTX (1.5 gr/m²) to 6 R-CHOP. The analyzed data will be published in the upcoming months.

IELSG38 – A phase II study of chlorambucil in combination with subcutaneous rituximab followed by maintenance therapy with subcutaneous rituximab in patients with MALT lymphoma
The study has completed its accrual in March 2016 with 112 patients enrolled. Primary lymphoma site gastric: non gastric was 36:76 respectively; MALT IPI score low: intermediate: high was 34:43:35, respectively. Thus far,



65 patients have completed the trial treatment and 24 patients are ongoing in the second year of maintenance. The most updated data analysis of this study demonstrate an improvement of response rate after maintenance therapy with CR 57% after induction changing to a CR 70% after one year of maintenance.

IELSG39 – *International prospective phase II trial addressing the efficacy of first-line Chlamydomphila psittaci-eradicating therapy with protracted administration of doxycycline followed by eradication monitoring and antibiotic re-treatment at infection re-occurrence in patients with newly diagnosed ocular adnexal marginal zone lymphoma (OAMZL)*

Patients were treated with doxycycline 100 mg BID for four weeks followed by four weeks rest, repeated for three courses. Maurillio Ponzoni presented the first analysis on *Chlamydomphila psittaci*-eradicating therapy. *C. psittaci* was analyzed in swab, PBMC or tumor tissue with the intention to increase sensitivity and specificity. Efficacy analysis of the upfront enrolled 44 patients are ongoing.

Trials coming soon and new proposals

IELSG47 – *«MALIBU» Rituximab and Ibrutinib in Marginal Zone Lymphoma (MZL)*

The proposed MALIBU trial is a prospective, multicenter, single arm, phase II trial combining rituximab/ibrutinib and ibrutinib in front-line for patients with MZL in need of systemic treatment.

The 2016 World Health Organization (WHO) recognized three separate subtypes of MZL according to their primary localization, namely extranodal MZL (EMZL) of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), also known as MALT lymphoma, splenic MZL (SMZL) and nodal MZL (NMZL). These three subtypes are distinct disease entities that are classified together because they all seem to originate from post germinal center marginal zone B-cells.



For this reason, this single-arm, phase II clinical trial will not only include patients with EMZL (N=130), but also patients with SMZL (up to 15) and NMZL (up to 15).

Very likely this study will receive the support of pharmaceutical companies for its drugs.

IELSG is expecting to start the enrollment in the last quarter of 2018.

MOLTO – *Obinutuzumab AtezOlizumab and Venetoclax in Richter transformation*

Richter transformation accounts for 20% of progressions among relapsed CLL treated with *de novo* agents. The trial is an investigator-initiated open label, multicenter, single-arm phase II trial combining a type II monoclonal antibody with a selective BCL-2 inhibitor that directly induces apoptosis and an anti-PD-1 antibody.

NK/T cell study

For relapsed or refractory NK/T cell lymphomas that have previously been treated with anthracycline-based regimens and/or regimens containing L-asparaginase the prognosis is dismal. The published promising activity of checkpoint inhibitors in patients with relapsed NK/T cell lymphoma, constitutes the rationale for the design of a larger multicenter cooperative phase II trial. The IELSG is exploring the possibility of launching a pilot study in collaboration with the University of Shanghai (China).



Sincere thanks are given to all the organizers bringing together people from all over the world to this scientific meeting.

Correspondence:

PD Dr. med. Felicitas Hitz
Klinik für Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital St.Gallen
felicitas.hitz@kssg.ch

2018

21. Internationales Seminar Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis

6. und 7. September 2018, St. Gallen / Schweiz



ANKÜNDIGUNG

Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis

INFORMATION :

St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP
Rorschacherstrasse 150
9006 St. Gallen / Schweiz
deso@oncoconferences.ch
www.oncoconferences.ch

Paraneoplastic hypercortisolism in a patient with advanced prostate cancer

Mira Witek^{1,2}, Sabine Schmid², Stefan Bilz³, Matthias Ernst⁴, Wolfram Jochum⁵, Christian Rothermundt²
Silke Gillessen^{2,6}, Aurelius Omlin^{2,6}

¹ Hospital Wr. Neustadt, Department of Haematology and Medical Oncology, Wiener Neustadt, Austria

² Cantonal Hospital St. Gallen, Department of Oncology and Haematology, St. Gallen, Switzerland

³ Cantonal Hospital St. Gallen, Department of Endocrinology, St. Gallen, Switzerland

⁴ Cantonal Hospital St. Gallen, Department of Internal Medicine, St. Gallen, Switzerland

⁵ Institute of Pathology, Cantonal Hospital St. Gallen, Switzerland

⁶ Department of Medical Oncology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

Key words

Aggressive variant prostate cancer, ectopic ACTH production

- Tumour biopsy should be considered if PSA, clinical appearance and radiographic imaging show discordance.

Clinical Practice Points

- Aggressive variant prostate cancer can be present at the time of diagnosis (e.g. small cell carcinoma of the prostate) or develop de-novo from «classical» adenocarcinoma through trans-differentiation and linear plasticity.
- Although rare in advanced prostate cancer, a paraneoplastic phenomenon should be taken into consideration if clinical presentation changes quickly.

Introduction

A 71-year old man was diagnosed with primary metastatic prostate cancer (bone and lymph node metastases) with a PSA of 2040 ug/l in 2014. Histological analysis of prostate biopsy samples revealed acinar adenocarcinoma (Gleason score 4 + 5) with almost complete involvement of all tissue cores (Fig. 1A). The patient received androgen deprivation therapy (ADT). In addition, based on the data from STAMPEDE [1] and CHAARTED [2] the

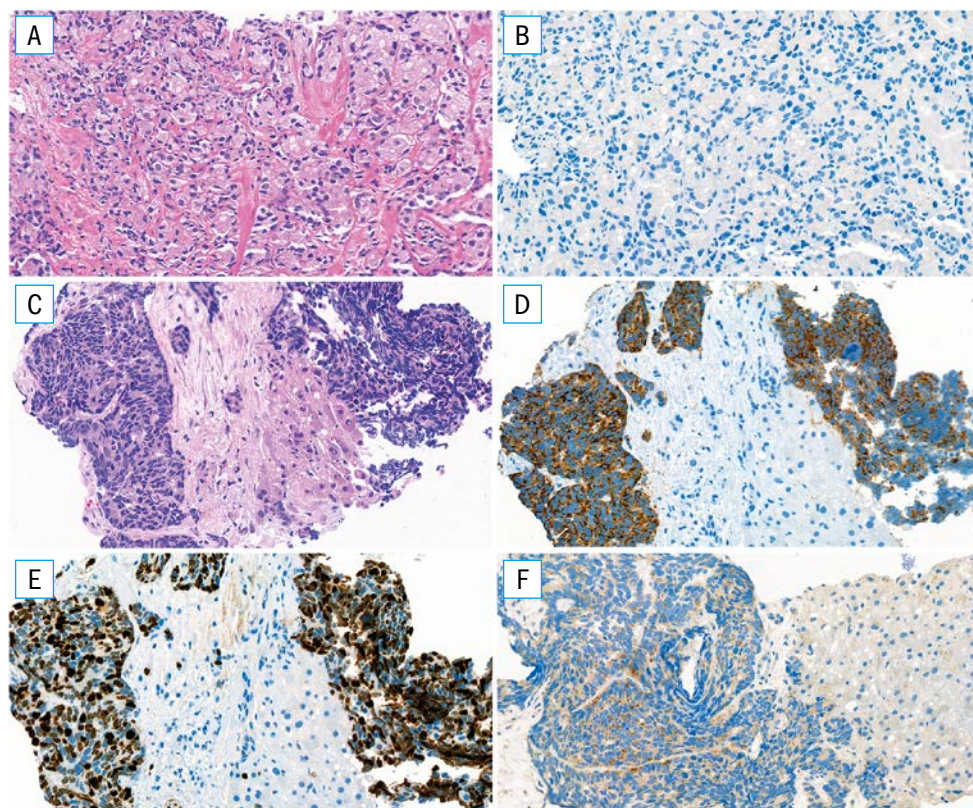


Fig. 1.
Histological findings.
Prostate biopsy at diagnosis revealed poorly differentiated acinar adenocarcinoma (A) lacking chromogranin A expression (B). Liver biopsy showed small cell neuroendocrine carcinoma (C) with chromogranin A expression (D), high proliferative activity (Ki-67, E) and ectopic ACTH expression (F). Original magnification 300x.

patient was offered six cycles of docetaxel and achieved a PSA nadir of 3.64 ug/l. A total of 24 months after start of ADT the patient had a rapidly rising PSA (707 ug/l) in the context of suppressed testosterone (castration-resistance). Staging by imaging showed progressive bone disease. The patient was offered first-line CRPC (castration-resistant prostate cancer) therapy in the context of an open label randomised phase III clinical trial with enzalutamide versus enzalutamide and radium-223 (NCT02194842).

Two weeks after initiation of trial treatment, the patient presented with new onset hypertension requiring medical therapy. During the subsequent weeks pitting oedema of the lower limbs, grade 3 hypokalaemia and grade 1 hyperglycaemia developed and the blood pressure remained difficult to control despite a combination of six antihypertensive drugs. It was decided to stop trial treatment and the patient was admitted for aggressive blood pressure management, potassium replacement and further investigations.

Laboratory workup was remarkable for ACTH-dependent hypercortisolism (serum cortisol 1155 nmol/l, plasma-ACTH 140 pg/ml, 24-hour free urinary cortisol excretion

1013 mcg/24 hours) and Cushing's syndrome (CS). In this patient secondary to ectopic/paraneoplastic ACTH secretion was suspected. CT imaging revealed new small but innumerable lung lesions as well as new liver lesions. A liver biopsy specimen showed small cell neuroendocrine carcinoma (Fig. 1C). Tumour cells had positive immunostaining for cytokeratins, prostate-specific antigen, chromogranin A, CD56, Ki-67 (70% labelling index) and ACTH, but were negative for TTF-1, synaptophysin, retinoblastoma protein (pRB) and PTEN.

In summary, this patient developed an aggressive variant prostate cancer in the form of small cell carcinoma with ectopic paraneoplastic ACTH production.

Because of the severe cortisol excess ketoconazole was started to block adrenal steroid synthesis and combination therapy with metopirone was initiated when ketoconazole failed to effectively cover the cortisol excess. Despite these measures, cortisol and ACTH continued to be elevated and blood pressure control was not satisfactory. Systemic therapy was switched to chemotherapy with carboplatin and etoposide (Fig. 2 A/B). However, chemotherapy was discontinued after 5 cycles due to general deterioration of condition of the patient.

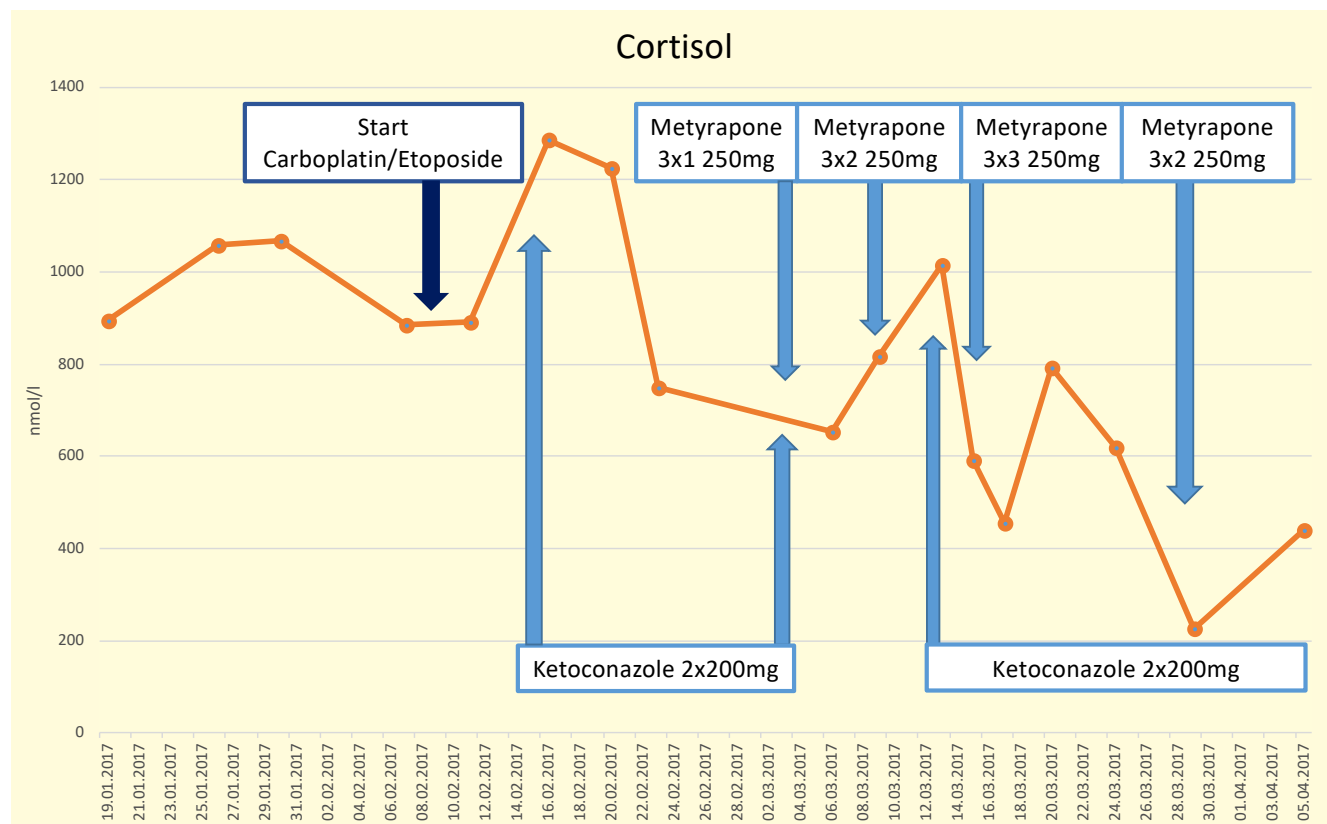


Fig. 2A. Serum cortisol values and administered symptomatic therapy. MP=Metyrapone, KK=Ketoconazole.

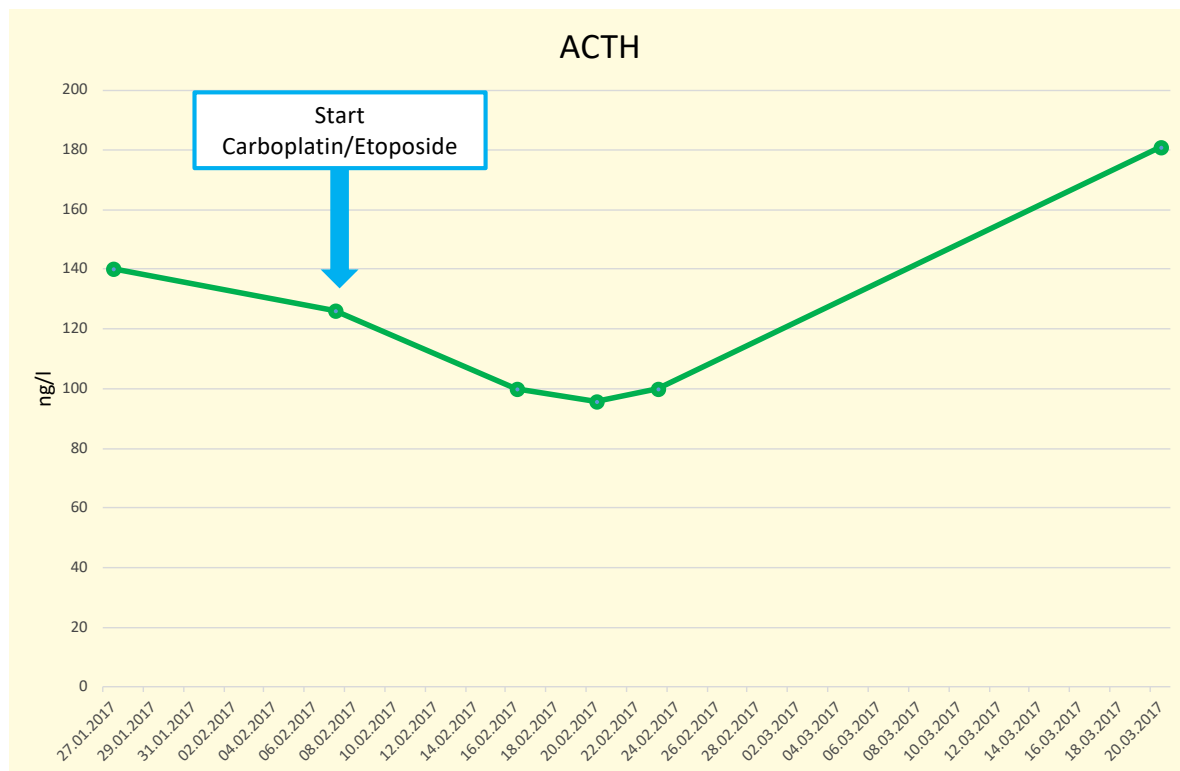


Fig. 2B. ACTH values and correlation with anti-neoplastic therapy.

The patient died 6 months after the diagnosis of a para-neoplastic hypercortisolism due to transformation of his prostate cancer into an aggressive variant with neuroendocrine differentiation and production of ACTH.

Discussion

De novo small cell carcinoma of the prostate is rare with a prevalence of approximately 0.5-2% of all men with prostate carcinoma [3]. However, aggressive androgen-independent variants of prostate cancer are more frequently seen in daily clinic. In autopsy studies of men with CRPC neuroendocrine prostate cancer elements (mixed adenocarcinoma - small-cell carcinoma or pure small cell carcinoma) have been documented with a prevalence of 10-20% [4, 5]. These cancers are thought to arise through trans-differentiation from acinar adenocarcinomas under selection pressure of systemic therapy such as androgen-deprivation therapy (ADT) [6]. The morphological picture is heterogeneous ranging from adenocarcinoma with elements of neuroendocrine differentiation to pure neuroendocrine carcinoma [7]. Typically these tumours show markedly reduced or absent PSA- and androgen-receptor (AR) expression and markers of neuroendocrine differentiation such as synaptophysin, CD56 and chromogranin A on immunohistochemistry [6].

Using in vitro and in vivo human prostate cancer models, Mu et al. could show that prostate cancer cells escape

effects of ADT through a change in lineage identity [8]. Functional loss of the tumour suppressor genes TP53 and RB1 are almost universally seen in small cell neuroendocrine carcinomas of the lung. In prostate cancer models combined loss of both genes promotes a shift from AR-dependent luminal epithelial cells to AR-independent basal-like cells [8]. This is supported by Ku et al. demonstrating that Rb1 loss facilitates lineage plasticity and metastasis of prostate adenocarcinoma [9]. Several in situ studies of neuroendocrine prostate tumours showing mixed features have demonstrated molecular concordance between adenocarcinoma and neuroendocrine prostate cancer foci with respect to ERG gene rearrangement and TP53 status [10, 11]. Overall, neuroendocrine trans-differentiation due to selective pressure of AR-targeted therapies represents a mechanism of adaptive treatment resistance [12]. Previous research shows that prostate cancer with neuroendocrine differentiation which results in the loss of AR, correlates with tumour aggressiveness and poor prognosis [13].

The clinical presentation varies but some features that should alert to the possibility of aggressive variant prostate cancer are: low PSA level compared to overall tumour load, rapid progression and clinical deterioration, new visceral metastases or mainly osteolytic bone metastases [14]. Laboratory parameters can be helpful but are unspecific. Apart from low PSA levels in some cases neuroendocrine

markers as chromogranin A (CgA), neuron-specific enolase (NSE) or carcinoembryonic antigen (CEA) can be detected in the serum [15-19].

Paraneoplastic phenomena are quite common in SCLC and in about 10% of patients with Cushing's syndrome an underlying ectopic paraneoplastic ACTH and/or CRH secretion can be found. Classical cushinoid features are often absent in ACTH-secreting neuroendocrine carcinoma. Profound hypokalaemia with metabolic alkalosis, weakness and oedema are suggestive clinical signs («occult ectopic ACTH-excess») and are the result of the mineralocorticoid effects of cortisol in the kidney. However, prostate cancer causing Cushing's syndrome due to ectopic ACTH production is rare with <30 published cases [20]. The diagnosis is established by the demonstration of ACTH-dependent severe hypercortisolism with increased 24-hour urinary cortisol excretion. Dexamethasone-suppression testing or the demonstration of absent diurnal variation of cortisol secretion by the measurement of mid-night salivary cortisol concentrations are complementary tests. In patients with pre-existing neoplasms immunohistochemical positivity for ACTH in biopsy specimen confirms the diagnosis. If occult ectopic ACTH-excess is present in patients without a pre-existing neoplasm, somatostatin-receptor imaging may be helpful in addition to conventional cross-sectional imaging to establish the diagnosis. The presence of classical cushinoid features points to a pituitary ACTH-source or a well differentiated NET, such as a bronchial carcinoid, as the underlying condition. Besides Cushing's syndrome, also other paraneoplastic syndromes (e.g. Lambert-Eaton, SIADH) can appear in association with a neuroendocrine carcinoma of the prostate [3].

For small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate, either de-novo or in the course of the disease, treatment recommendations are based on SCLC data and consist of platinum-based chemotherapies. For aggressive variant prostate cancer including cases with biopsy proven neuroendocrine differentiation (but NOT small cell carcinoma) the optimal treatment has still to be defined [3, 12]. In a non-randomised phase II trial which included men with clinical features of aggressive variant prostate cancer the combination of carboplatin with docetaxel demonstrated promising anti-tumour activity in this population [12] and at ASCO 2016 promising data of a randomised phase II trial evaluating the combination of cabazitaxel and carboplatin were presented [21]. However, the majority of experts still prefer standard CRPC treatments in this first-line setting rather than platinum-taxane based combination approaches [14].

In patients with prostate cancer who develop a paraneoplastic Cushing's syndrome, prognosis is poor. Based on published data, median overall survival from diagnosis of the Cushing's syndrome of only two months is reported and uncontrolled Cushing's syndrome seems to be one of the main causes of death in this setting, emphasizing the importance of controlling hypercortisolism besides optimal tumour therapy [22]. Metyrapone inhibits 11-beta-hydroxylase with a rapid onset of action. However, cortisol precursors are shifted into adrenal androgen synthesis upon its use and ketoconazole, which also blocks adrenal androgen production, should be preferred in underlying prostate cancer. Abiraterone acetate, through its effect of adrenal 17,20-hydroxylase inhibition may be used alternatively. Since somatostatin receptors are present on many neuroendocrine carcinomas, octreotide or preferentially pasireotide are further therapeutic options. Combination therapy needs to be considered if a single agent fails to sufficiently control hypercortisolism.

Conclusion

De-novo small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate is rare and must be managed aggressively in analogy to SCLC treatment strategies.

Aggressive variant prostate cancer is a phenomenon, which is not well defined based on clinical characteristics. Thus, it is of great importance to consider re-biopsy in patients presenting with rapid progressive disease or other atypical features as paraneoplastic syndromes. Once diagnosed, treatment options apart from platinum-based chemotherapy are limited with only very few prospective trials being performed in this clinical scenario. Advances in molecular profiling and characterisation may help to guide treatment strategies in the future.

References

1. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387: 1163-1177, 2016.
2. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373: 737-746, 2015.
3. Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, et al. Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol* 11: 213-219, 2014.
4. Turbat-Herrera EA, Herrera GA, Gore I, et al. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. A retrospective autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 112: 1100-1105, 1988.
5. Miyoshi Y, Uemura H, Kitami K, et al. Neuroendocrine differentiated small cell carcinoma presenting as recurrent prostate cancer after androgen deprivation therapy. *BJU Int* 88: 982-983, 2001.
6. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, et al. Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 20: 2846-2850, 2014.

7. Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med* 22: 298-305, 2016.
8. Mu P, Zhang Z, Benelli M, et al. SOX2 promotes lineage plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer. *Science* 355: 84-88, 2017.
9. Ku SY, Rosario S, Wang Y, et al. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. *Science* 355: 78-83, 2017.
10. Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov* 1: 487-495, 2011.
11. Hansel DE, Nakayama M, Luo J, et al. Shared TP53 gene mutation in morphologically and phenotypically distinct concurrent primary small cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the prostate. *Prostate* 69: 603-609, 2009.
12. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 19: 3621-3630, 2013.
13. Grigore AD, Ben-Jacob E, Farach-Carson MC. Prostate cancer and neuroendocrine differentiation: more neuronal, less endocrine? *Front Oncol* 5: 37, 2015.
14. Gillesen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 73: 178-211, 2018.
15. Berruti A, Mosca A, Tucci M, et al. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostate cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocr Relat Cancer* 12: 109-117, 2005.
16. von Hardenberg J, Schwartz M, Werner T, et al. Influence of abiraterone acetate on circulating neuromediators in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 76: 613-619, 2016.
17. Burgio SL, Conteduca V, Menna C, et al. Chromogranin A predicts outcome in prostate cancer patients treated with abiraterone. *Endocr Relat Cancer* 21: 487-493, 2014.
18. Heck MM, Thaler MA, Schmid SC, et al. Chromogranin A and neurone-specific enolase serum levels as predictors of treatment outcome in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing abiraterone therapy. *BJU Int* 119: 30-37, 2017.
19. Matei DV, Renne G, Pimentel M, et al. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt. *Clin Genitourin Cancer* 10: 164-173, 2012.
20. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4955-4962, 2005.
21. Corn PG, Tu SM, Zurita AJ, et al. A multi-institutional randomized phase II study (NCT01505868) of cabazitaxel (CAB) plus or minus carboplatin (CARB) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 33 (15_suppl): 5010-5010, 2015.
22. Elston MS, Crawford VB, Swarbrick M, et al. Severe Cushing's syndrome due to small cell prostate carcinoma: a case and review of literature. *Endocr Connect* 6: R80-R86, 2017.

Correspondence:

PD Dr. med. Aurelius Omlin
 Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
 Kantonsspital St.Gallen
 Rorschacherstrasse 95, CH-9007 St.Gallen
 Tel: +41 71 494 11 11
aurelius.omlin@kssg.ch

Liebe Autorin, lieber Autor

Wir freuen uns, dass Sie einen Artikel für unsere Zeitschrift verfassen und bitten Sie, beim Schreiben Ihres Manuskripts folgende Hinweise zu beachten:

Manuskript

- | | |
|--------------|---|
| Format | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Word-Dokument unformatiert [Schwerpunkt- und Spezialartikel max. 10'000 Zeichen inkl. Leerzeichen; Krebs(forschungs)-zentren/Fallbesprechungen max. 20'000 Zeichen inkl. Leerzeichen], ohne Bilder, Tabellen oder Graphiken ➤ Bilder, Tabellen, Graphiken in separaten Dateien ➤ Anschrift mit Titel, Postadresse, E-Mail- und Telefonverbindung des Autors |
| Aufbau | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dachzeile und Überschrift ➤ Einleitung (kurze Zusammenfassung des Artikels von max. 500 Zeichen inkl. Leerzeichen) ➤ Text mit Zwischentiteln ➤ Schlussfolgerung/Fazit |
| Illustration | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Normalerweise nicht mehr als 2 aussagekräftige Abbildungen und/oder Tabellen als separate Original-Dateien |
| Literatur | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Referenzen (max. 30) werden gemäss der Reihenfolge im Text arabisch nummeriert und im Text in eckige Klammern z.B. [1] gesetzt und am Ende des Manuskripts in einer Liste aufgeführt, z.B. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 130: 1409-1417, 2017. |
| Abgabe | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Das Manuskript bitte per E-Mail an <i>sabina.briner@sakk.ch</i> senden. |

Gut-zum-Druck

Nach Revision und Setzen des Manuskripts erhalten Sie Ihren Artikel zur Durchsicht und Freigabe.

- Zu beachten**
- Für besondere Anliegen wenden Sie sich bitte direkt an die Redaktion an *sabina.briner@sakk.ch*
 - Bei Verzögerungen oder Unklarheiten bitten wir Sie, uns so früh wie möglich zu informieren.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit!

2018

- 26.08.-07.09.
Poznan, PL **ESO-ESSO-ESTRO Multidisciplinary Course in Oncology for Medical Students**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
dknupfer@eso.net, www.eso.net
- 06.-07.09.
St. Gallen, CH **21. Internationales Seminar Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis, Universität St. Gallen**
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
deso@oncoconferences.ch
- 20.-22.09.
Budapest, HU **1st ESO-EONS Eastern Europe and Balkan Region Masterclass in Oncology Nursing**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
lrichetti@eso.net, www.eso.net
- 20.-22.09.
Milan, Italy **ESO Masterclass in Neuro-Oncology: Multidisciplinary Management of Adult Brain Tumours**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
lcarvalho@eso.net, www.eso.net
- 21.-25.09.
Belfast, UK **3rd Masterclass on Systematic Reviews in Cancer Care, Guidelines and Research**
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy
fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 28.09.-02.10.
Wien, AT **Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie**
mit Studententag am 29.09. und Pflege-tagung am 29.09. / 30.09.
www.haematologie-onkologie-2018.com
- 10/2018 **Master Online Studiengang Advanced Oncology**
Master of Science (MSc), Lehrsprache Englisch, berufsbegleitend, online – 60 ECTS Punkte
Studienbeginn 10/2018 – Dauer 4 Semester – Kontakt: *masteroncology@uni-ulm.de*
- 06.-08.10.
Lugano, CH **4th ESO-ESMO Breast Cancer in Young Women International Conference (BCY4)**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 11.-12.10.
Sarajevo, BIH **Eastern Europe and Balkan Region Refresher Course on Gynaecological Tumours**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
lrichetti@eso.net, www.eso.net
- 10.-13.11.
Yerevan, AM **ESO-ASCO Masterclass in Clinical Oncology**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
dmengato@eso.net, www.eso.net
- 16.-17.11.
Barcelona, E **Biosimilars in Cancer Care: Challenges and Opportunities for Health Professionals and Patients**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
lrichetti@eso.net, www.eso.net
- 22.-23.11.
Zürich, CH **SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch
- 14.-17.12
Limassol, CY **7th ESO Arab and Southern European Countries Masterclass in Clinical Oncology**
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy
dmengato@eso.net, www.eso.net

2019

- 21.-23.02.
St. Gallen, CH **29. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie**
Informationen und Anmeldung: Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen
www.onkologie.kssg.ch, gabi.laesser@kssg.ch
- 20.-23.03.
Vienna, AT **16th International St. Gallen Breast Cancer Conference**
St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch/bcc